

薬生薬審発 0531 第 1 号
令和 5 年 5 月 31 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

原薬及び製剤の連続生産に関するガイドラインについて

薬事規制の国際調和に関しては、医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、品質、安全性及び有効性の各分野で、その促進を図るための活動が行われているところです。

今般、ICHにおける合意事項として、別添のとおり「原薬及び製剤の連続生産」（以下「ガイドライン」という。）がとりまとめられましたのでお知らせします。ガイドラインの目的は、連続生産の開発、実施、運用及びライフサイクルマネジメントに関する科学的及び規制上の考慮すべき点を示すことですので、貴管内関係業者等に対し周知をお願いします。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等に事務連絡するので、念のため申し添えます。

別記

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

日本医薬品原薬工業会

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

医薬品規制調和国際会議

ICH 調和ガイドライン

原薬及び製剤の連続生産 Q13

最終版

採択日 2022年11月16日

本ガイドラインは、ICH プロセスに従って ICH 専門家作業部会により作成されたものであり、各規制機関により協議されている。プロセスのステップ 4 では、ICH 各極の規制当局に最終案の採択が推奨される。

Q13
改訂履歴

コード	改訂内容	日付
Q13	ステップ2で ICH 総会代表者により承認され、意見聴取のために公表	2021年7月27日
Q13	ステップ4で ICH 総会規制当局側メンバーにより採択	2022年11月16日

法定事項：本文書は著作権により保護されており、如何なる場合であっても文書中に ICH が版權を有することを明記することによって公有使用を許諾するものであり（ICH ロゴは除く）、複製、他文書での引用、改作、変更、翻訳または配布することができる。本文書を多少とも改作、変更又は翻訳する場合には、「原文書の変更あるいは原文書に基づくものである」と、明確に表示、区分あるいは他の方法で識別できる合理的な手順を踏まえなければならない。原文書の改作、変更又は翻訳が ICH による推奨、又は支持されるものであるという印象は如何なるものであっても避けなければならない。本資料は現状のまま提供され、一切の保証を伴わない。ICH 及び原文書著者は本文書を使用することによって生じる如何なる苦情、損害又はその他の法的責任を負うものではない。上記の使用許可は第三者組織によって提供される情報には適用されない。したがって、第三者組織に著作権がある文書を複製する場合は、その著作権者の承諾を得なければならない。

ICH調和ガイドライン

原薬及び製剤の連続生産

Q13

ICH 調和ガイドライン

目次

パート I：原薬及び製剤の連続生産	1
1. 序文	1
1.1. 目的	1
1.2. 適用範囲	1
2. CM の概念	1
2.1. CM の各種モード	1
2.2. ロットの定義	2
3. 科学的アプローチ	2
3.1. 管理戦略	2
3.2. 製造量の変更	5
3.3. 継続的工程確認	6
4. 規制上の考慮すべき点	7
4.1. 製造工程及び工程管理に関する説明	7
4.2. 管理戦略	7
4.3. ロットの説明及びロットサイズ	9
4.4. プロセスモデル	9
4.5. 原薬及び製剤の安定性	9
4.6. バッチ生産工程から CM への切替え	10
4.7. プロセスバリデーション	10
4.8. 医薬品品質システム	10
4.9. ライフサイクルマネジメント	11
4.10.CTD で提出する CM に特有の情報	11
5. 用語	13
6. 参考文献	14

パートⅡ：付録.....	15
付録Ⅰ：原薬の連続生産（化学薬品）	15
1. 序文及びシステム例の概要	15
2. 管理戦略及びその他の技術的に考慮すべき点	16
2.1. 装置設計及び統合	16
2.2. 工程管理及びモニタリング	16
2.3. その他の管理上の考慮すべき点	17
2.4. プロセスバリデーション	18
3. 規制上の考慮すべき点	19
付録Ⅱ：製剤の連続生産（化学薬品）	20
1. 序文及びシステム例の概要	20
2. 管理戦略及びその他の技術的に考慮すべき点	20
2.1. 原料の特性解析及び管理	20
2.2. 装置設計及び統合	21
2.3. 工程管理及びモニタリング	22
2.4. プロセスバリデーション	22
3. 規制上の考慮すべき点	22
付録Ⅲ：原薬の連続生産（タンパク質医薬品）	23
1. 序文及びシステム例の概要	23
2. 管理戦略	24
2.1. 外来性感染性物質の管理	24
2.2. 装置設計及びシステムの統合	24
2.3. 工程モニタリング及びリアルタイムリリース試験	25
3. プロセスバリデーション	25
3.1. プロセスバリデーションのアプローチ	25
3.2. 稼働時間に関する考慮すべき事項	26
3.3. ウイルスクリアランスバリデーション	26
付録Ⅳ：原薬から製剤までの一貫した連続生産	27
1. 序文	27
2. 低分子原薬／製剤の一貫工程	27
2.1. 原薬及び製剤の製造工程の特性解析	27
2.2. 一貫工程の例	27

2.3. 工程設計、モニタリング及び管理	29
2.4. スタートアップ及びシャットダウン	29
2.5. システムダイナミクス及び物質のトレーサビリティのための RTD 特性解析	29
3. 規格及びロットデータ	29
3.1. 原薬の規格及び試験方法	29
3.2. 製剤の規格及び試験方法	30
3.3. 原薬及び製剤の規格及び試験方法の例.....	30
3.4. ロットデータ	31
4. 安定性の要件	31
4.1. 原薬の安定性	31
4.2. 製剤の安定性	32
5. CTD における原薬及び製剤の情報の記載場所.....	32
付録 V : 外乱の管理について.....	33
1. 序文.....	33
2. 背景.....	33
3. 外乱の管理.....	33
3.1. 外乱の例 1	34
3.2. 外乱の例 2	35
3.3. 外乱の例 3	36

パート I：原薬及び製剤の連続生産

1. 序文

1.1. 目的

本ガイドラインでは連続生産（CM）の開発、実施、運用及びライフサイクルマネジメントに関する科学的及び規制上の考慮すべき点を示す。既存の ICH 品質ガイドラインに基づき、本ガイドラインでは CM の概念を明確にし、原薬及び製剤の CM に特有な科学的アプローチ及び規制上の考慮すべき点について記載する。

1.2. 適用範囲

本ガイドラインは化学薬品及びタンパク質医薬品（therapeutic proteins）の原薬並びに製剤の CM に適用される。新規申請品目（例えば、新医薬品、後発医薬品、バイオ後続品など）に加えて既存の製品のバッチ生産から CM への切替えの際にも適用可能である。本ガイドラインに記載する原則は場合によっては他の生物起源由来医薬品／バイオテクノロジー応用医薬品にも適用できる。

CM では、製造工程への投入原料の連続供給、工程内での中間体／中間製品の変換及び工程からの生産物の連続的な取出しを伴う。本ガイドラインを個々の単位操作（例えば、プロセスクロマトグラフィー、打錠、灌流式細胞培養など）に適用してもよいが、本ガイドラインでは 2 つ以上の単位操作が直接連結している CM システムの統合に関する側面を中心に取り上げる。そのような状況では、CM システムの 1 単位操作内でのいかなる変更もその下流及び上流の単位操作（例えば、フォワードミキシングの際に生じる背圧など）及び生産物の品質に影響を及ぼす可能性がある。

一般的に技術、剤形及び分子タイプを問わず、CM の基本的な考え方を本ガイドラインの本文に記載する。付録では、説明用の例並びにモダリティ（例えば、化学薬品、タンパク質医薬品など）、技術及び製造方法（例えば、原薬から製剤までの一貫製造など）に特有の留意点を提示することで、ガイドライン本文を補強する。付録に記載の例及びアプローチは説明用であり、代替アプローチも使用できる。CM 及びバッチ生産の両方で広く適用可能な事項は本ガイドラインの適用範囲外であり、他の既存の ICH ガイドラインを適宜使用すべきである。

2. CM の概念

2.1. CM の各種モード

CM は製造工程の一部又は全ての単位操作に適用可能である。CM モードの例を以下に示す。

- 一部の単位操作をバッチモードで行い、他の単位操作は統合して連続モードで行う製造アプローチ
- 原薬又は製剤の製造工程の単位操作全てを統合して連続モードで行う製造アプローチ
- 原薬と製剤の境界を超えて原薬と製剤の単位操作を統合し、1 つの CM 工程とする製造アプローチ（すなわち、統合した単位操作により、原薬は連続的に製造され、さらに製剤化される）

上記のいずれの CM モードでも、投入原料の流量及び生産物の流量を一定に維持するため、製造工程にサージライン又はサージタンクを組み込むことができる。

2.2. ロットの定義

原薬及び製剤ともに ICH Q7 でのロットの定義がいずれの CM モードにも適用可能である。ICH Q7 での定義に基づくと、CM で製造したロットのサイズは以下のいずれかの観点から規定できる。

- 生産物の量
- 投入原料の量
- 所定の質量流量での稼働時間

CM 工程の特性及び GMP により科学的な妥当性が示される場合、他のアプローチによりロットサイズを定義することができる。

ロットサイズは範囲としても定義できる。例えば、ロットサイズの範囲は最短及び最長稼働時間により定義することもできる。

3. 科学的アプローチ

3.1. 管理戦略

CM の管理戦略の策定は、CM に特有の側面（以下に取り上げる）、ICH Q7、Q8、Q10 及び Q11 に示される原則、並びに ICH Q9 に記載の品質リスクマネジメントを考慮した包括的なアプローチを取ることにより可能となる。

3.1.1. 管理できた状態 (State of Control)

管理できた状態 (ICH Q10) とは、継続する製造工程の稼働性能及び製品品質について保証を提供する状態のことである。当該状態は、CM のモード及び特定の工程ステップにより変わりうる。例えば、CM 工程では一連のパラメータ（例えば、工程パラメータ、品質特性）が所定の範囲内で変化している場合に、管理できた状態であることを示すことができるが、その工程は必ずしも定常状態でもなくともよい。管理戦略の要素は、管理できた状態をモニタリングし、必要な場合は工程の管理状態を維持するために適切な措置を取る。単位操作及びシステムの一貫性を評価し、パラメータが所定の範囲内でいつドリフト又はトレンドを示すかを特定するための体制を整備しておくことが重要である。また、入力の変動、装置疲労や材料の劣化などのドリフト又はトレンドの根本原因を特定するべきである。例えば、タンパク質医薬品の工程では、樹脂の劣化により溶出プロファイルが変化する可能性がある。

3.1.2. 動的特性

動的特性に関する知識は、CM での管理できた状態の維持に重要である。具体的には、一過性のイベントの影響を理解しておくことは、製品品質に対するリスクの特定及び適切な管理戦略の策定に役立つ（工程モニタリング及び管理において考慮すべき点は 3.1.5 項を参照のこと）。CM 稼働中に生じる一過性のイベントは、計画されたもの（例えば、工程のスタートアップ、シャットダウン、一時停止など）、計画されないもの（例えば、外乱など）があり、時間、工程パラメータ及び品質特性の値により説明することができる。

一過性のイベントにより生産物の品質がどのように影響を受けるのかを理解するため、動的特性を明らかにするべきである。滞留時間分布 (RTD) などの特性を明らかにすることにより、動的特性を明らかにすることができる場合がある。RTD は物質の移送及び変換にかかる時間を特徴付けるものであり、工程、組成・処方、物質の特性、装置の設計及び配置などに特異的である。また、RTD

及び動的特性を理解することにより、物質の追跡が可能となり、該当する場合は、サンプリング及び系外排出の戦略の策定をサポートする。さらに、このような理解は、製造工程の稼働性能という観点からも重要である。例えば、動的特性や RTD の変化は、原薬製造における変換／収率、不純物生成といった工程の特性に影響を及ぼすことがある。

動的特性は、科学的に妥当なアプローチを用いて、計画された運転範囲及び想定される投入原料などの変動範囲にわたって明らかにされるべきである。適切な手法（例えば、RTD 試験、実験による確認を伴う *in silico* モデリングなど）を用いて、動的特性及びその変動が原料などの移送及び変換に及ぼす影響を理解すべきである。これらの手法は動的特性の妨げとなつてはならず、その特性解析は商業生産の工程に対応していなくてはならない。例えば、RTD 試験を実施する際に、固体又は液体流の構成物質の代わりに用いるトレーサーは、本来の構成物質に極めて近い流動性を有しているべきであり、工程の他の成分に対して不活性であり、かつ、工程中を流れる物質と装置表面との相互作用に変化を起こすべきではない。工程中の分量組成を変化させて検討するステップ試験（例えば、構成物質の増量など）は、RTD を求め、また外部トレーサーの工程への添加を回避することができる有用な技法である。他のアプローチも使用可能であるが、その場合は妥当性を示す必要がある。

3.1.3. 原料の特性解析及び管理

原料特性は、原料供給、動的特性及び生産物の品質といった CM の運転及び性能の様々な側面に影響を及ぼす可能性がある。原料特性及びその変動が製造工程の稼働性能及び製品品質に及ぼす影響を理解することは、管理戦略を策定する上で重要である。投入原料は、バッチ生産で使用される原料規格として一般に検討される評価や管理に加えて、追加で特性を評価し、管理する必要がある場合がある。例えば：

- 固形製剤の工程では、原薬及び添加剤の粒子径、凝集性、接着性、吸湿性、静電荷又は比表面積が粉末の供給及び系内の物質の流動に影響を及ぼす可能性がある。
- 化学合成原薬の工程では、供給される液体の粘度、濃度又は多相性が流動性又は変換に影響を及ぼす可能性がある。
- タンパク質医薬品（例えば、モノクローナル抗体など）の工程では、細胞培養培地や供給成分のロット間変動が細胞培養の挙動、稼働性能や工程の一貫性に影響を及ぼす可能性がある。

3.1.4. 装置設計及びシステムの統合

CM システム構築のための装置設計及びそれら装置の統合は、動的特性、物質移送及び変換、生産物の品質などに影響を及ぼす。CM 工程とその管理戦略を策定する際には、製造工程の稼働性能に影響を及ぼす可能性のある個々の装置の特性に加えて統合されたシステムの特長も考慮することが重要である。これらのシステムの特長としては、一貫したフローの維持、CM の運転で生じる可能性のある中断の管理及び装置それぞれに規定された稼働範囲内で目的とする物質のフロー中での変換を完了するシステムの能力が含まれる。また、統合の目的で、移送ステップも RTD を含めて評価すべきである。設計において考慮すべき点の例を以下に示す。

- 装置の設計及び配置（例えば、最長稼働時間又は最大サイクル数での装置コンポーネントの適合性及び完全性；目的とする変換を進めるための構成部品の形状；物質のフロー、メンテナンスを円滑にし、蓄積又は付着を回避するための装置の空間配置など）

- 装置間の物理的接続及びデジタル制御インターフェース（例えば、2 単位操作間での質量流量の一時的な差を緩和するためのサージタンクの使用など）
- 物質の系外排出及びサンプリングポイントの場所（例えば、物質のフローや変換を妨害しないような系外排出バルブ及びサンプリングプローブの場所の選択など）

さらに、CM 工程に適した装置の設計又は選択は、工程の簡略化（例えば、単位操作数の低減によるなど）、工程モニタリング及び物質の系外排出の促進、並びに工程能力や性能の向上に繋がるかもしれない。例えば原薬工程では、反応器の設計は不純物の生成及び蓄積を効果的に抑制し、その結果、精製ステップを減らすことができる。同様に、タンパク質医薬品の原薬生産では、システム設計は工程を集約化し、サイクル時間を短縮できる。

3.1.5. 工程モニタリング及び管理

工程モニタリング及び管理は、製造中の管理できた状態の維持を支援し、システム性能のリアルタイム評価を可能にする。目標値／設定値及び管理基準の設定、デザインスペース、測定対象となっている特性に対する規格を含む工程モニタリング及び管理のための一般的なアプローチは CM に適用可能である。

プロセス解析工学（PAT）（ICH Q8）は CM に非常に適している。適用例として、タンパク質濃度のモニタリングのためのインライン UV フローセル、混合均一性又は水分含量の評価のためのインライン近赤外分光分析、化学反応の変換をモニタリングするためのオンライン HPLC などがある。PAT の使用は、外乱のリアルタイム検出を可能にする。したがって、CM は、例えば、フィードフォワード、フィードバックによる工程制御などの能動的工程制御に基づく自動化された工程の管理戦略に容易に適合できる。ICH Q8 及び ICH Q11 に記載の管理戦略の原則は CM 工程に適用できる。

適切なサンプリングの戦略は、工程モニタリング及び管理の重要な一面である。モニタリング対象の変数、モニタリング方法や頻度、採取する物質の量（物理的なサンプリング又はインライン測定を用いたデータサンプリングのいずれか）、サンプリングポイント、統計的手法及び判定基準は、データの用途や動的特性に依存する。データの用途には、外乱などの急激な変化の検出、リアルタイムリリース試験（RTRT）（ICH Q8）を使用する場合のロットの品質アセスメント、工程のトレンド又はドリフトの分析などがある。他に考慮すべき重要な点は、測定が工程を妨害しないようにすることや、管理できた状態に影響を及ぼす可能性がある物質の流れに対する物理的サンプリングの影響である。データギャップ（例えば、PAT の再校正、供給システムの補充、システム構成要素の故障など）に関するリスクのアセスメントにより、不測の事態に対する方策の正当性を示すべきである。

3.1.6. 物質のトレーサビリティ及び系外排出

CM 工程には、例えば、システムのスタートアップ及びシャットダウン中や、外乱が適切に制御又は軽減化されていない期間など、不適合品が製造される期間を含むことがある。製造中に生産物の流れから不適合のおそれのある物質を検出し系外排出させる能力は CM の重要な特徴であり、かつ管理戦略を策定する際に考慮すべきである。

規定された運転条件にわたる個々の単位操作及び統合されたシステムの RTD 及び動的特性の理解は、物質の分布の経時的な追跡を可能にする。これにより、製造を通しての投入原料の追跡が可能となる。物質のトレーサビリティ、外乱が製品品質に及ぼす影響の理解及び適切な測定法の使用（例えば、PAT など）は、製品の収集又は系外排出の開始及び終了時期のリアルタイムな決定を可能にする。系外排出される物質の量は、動的特性、RTD、管理戦略、外乱の重大性（例えば、大きさ、継

続時間、頻度など)、サンプリングや系外排出ポイントの場所といった複数の要因の影響を受けることがある。加えて、系外排出の戦略は、物質を系外排出させた場合に、物質のフロー及び動的特性に及ぼす影響を明確にすることが重要である。系外排出を開始及び終了する判定基準、生産物収集を再開する判定基準を設定すべきである。

3.1.7. プロセスモデル

プロセスモデルは、CM 工程の開発に使用でき、系外排出の戦略を含む商業生産での管理戦略の一部としても使用できる。プロセスモデルは品質特性をリアルタイムで推定するためにも使用でき、そうすることにより管理できた状態を維持するためのタイムリーな工程の調整が可能となる。開発段階では、プロセスモデルは入力変数（例えば、工程パラメータ、物質特性など）と出力変数（例えば、製品の品質特性など）がどのように関係しているかを示すことで、デザインスペースの設定を支援できる。プロセスモデルは工程の理解を促し、実験の数を抑えることができる。

モデルに関する一般的な留意すべき点（バリデーション要件に係るモデルの影響度を含む）については、ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項「ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針」を参照のこと。CM への適用において追加で考慮すべき点について以下に取り上げる。

- プロセスモデルは、システム設計及び配置、並びに関連する物質の特性に特有である。
- モデルの開発には、基礎となるモデルの前提（例えば、プラグフローか混合フローシステムかなど）及びどのような場合にその前提が有効であるかについての理解が必要である。リスクアセスメント、十分な科学的根拠及び関連データから、モデルの入力変数及びモデル式の選択に関する情報が得られる。モデルの性能に影響を及ぼす入力変数を、感度分析などの適切なアプローチに基づいて決定することが重要である。
- モデルの性能は数学的な構成、モデルの入力変数の質（例えば、ノイズ、データの変動性）などの因子に依存する。モデルの性能の判定基準を設定する際には、モデルの用途及び実験的測定やモデルによる推定での不確実性を明確にする統計学的アプローチが考慮されるべきである。
- モデルのバリデーションは、統計学的に妥当な方法を用いて、事前に規定した判定基準に基づき、用途に対するモデルの適合性を評価する。モデルのバリデーション活動は、主に基礎となるモデルの前提の妥当性及びモデルや参照方法の感度と不確実性の理解の程度を実証することに関連する。
- 商業生産中のモデルのメンテナンス及びモデルの性能のモニタリングは、モデルに影響を及ぼす可能性がある変動を考慮し、日常的、継続的及び／又は工程に変更があった場合（例えば、投入原料、工程パラメータの変更など）に実施されるべきである。効果的かつ効率的なモデルのライフサイクルマネジメントは、モデル開発の適用範囲及びモデルのバリデーションの判定基準を考慮した上で、モデルの変更（例えば、モデルの性能の最適化、モデルの用途の変更、基礎となるモデルの前提の変更など）が及ぼす影響のリスク評価により可能となる。変更の程度及びそのモデルの性能への影響によっては、モデルの再開発及びバリデーションが必要になることがある。

3.2. 製造量の変更

製造量の変更に対するアプローチをいくつか以下で論じるが、その他のアプローチも可能である。CM 工程を用いて製造される既承認製剤の場合には、選択したアプローチの妥当性を示すこと、リスクを評価し、全体の管理戦略及び製造工程の稼働性能に与える影響を把握すること、また必要に応じて、リスク管理を確実なものとするために管理戦略を更新することが重要となる。変更によっては製造工程の修正及びプロセスバリデーションが必要であろう。

- **質量流量及び装置の変更を伴わない稼働時間の変更**：稼働時間の延長により、これまで短い稼働時間では認められなかった問題が明らかになることがある。新たなリスクや制約を考慮すべきであり、例えば、工程内でのドリフト、装置温度の上昇、物質の蓄積、構成要素の性能限界（例えば、バリデートされた *in vitro* 細胞齢、樹脂の使用サイクル数など）の超過、原料／中間製品の分解、膜又はセンサーの汚損、微生物汚染などがあげられる。同じ装置、工程及び管理戦略が用いられる場合、製造量の減少（バリデート済みの最長稼働時間を下回る）は、通常、追加のリスクを伴わないであろう。
- **全体の稼働時間及び装置の変更を伴わない質量流量の増大**：このアプローチに伴うリスクは、生産物の品質に影響を及ぼす可能性があり、動的特性及び質量流量増大に対応するシステム能力の変更に関連する。したがって、リスクを低減するため、このアプローチでは、工程パラメータと管理、物質のトレーサビリティ、RTD、サンプリング、系外排出の戦略などの管理戦略の再評価と修正が必要となる可能性がある。
- **装置を複数用いることによる製造量の増加（すなわち、スケールアウト）**：一般的に用いられる 2 つのスケールアウトアプローチに関する考慮すべき点は以下のとおり。
 - **製造ラインの複製（同じもの）**：製造量を増加させるために、統合された CM 製造ラインを複製すること（すなわち、元の CM システムと同じ装置及びセットアップなど）ができる。複製された製造ラインも同じ管理戦略に従う。
 - **同一の製造ラインにおける単位操作の並列化**：同一の製造ライン上で一部の単位操作のみを複製する場合、並列化された単位操作間の管理を維持することに伴うリスクがある。考慮すべき事項として、並列操作間での均一なフロー分布の維持、並列フローの同期化及び再統合、動的特性の変化、製造量の増加に対応したその他の単位操作の速度上昇並びに物質のトレーサビリティがある。
- **装置サイズ／容量の増大によるスケールアップ**：工程及び装置設計によっては、装置サイズを増大することで製造量を増加できる場合もある。バッチ生産の場合と同様に、装置のスケールアップ時の一般原則が適用される。RTD、動的特性、システムの統合などの要素が変わる可能性があるため、管理戦略の様々な側面が影響を受ける可能性がある。スケールアップのリスク及び元の管理戦略の適用可能性については新しいスケールで評価すべきであり、必要に応じて管理戦略を修正すべきである。

3.3. 継続的 engineering 確認

CM では、工程パラメータ並びにインライン／オンライン／アットラインモニタリング及び管理といった PAT ツール、ソフトセンサー及びプロセスモデルの使用により、頻繁な工程モニタリング及び管理が達成できる。これらのツールにより、動的特性及び原料／中間製品の品質に関連するパラメータに対するリアルタイムのデータ収集が可能になり、それによりどのロットも管理できた状態であることを担保する。また、CM は装置サイズを増大させることなく製造量を容易に変更できるため、商業生産と同じスケールで開発知識を得る機会がある。これらのツールはシステム設計及び

管理戦略とともに、プロセスバリデーション活動の早期実施及びプロセスバリデーションの代替アプローチとしての継続的工程確認（ICH Q8）の採用を促す。

4. 規制上の考慮すべき点

CM 工程に関する申請資料は、ICH M4Q に準拠すべきである。CM に固有の考慮すべき点を以下に示す。

4.1. 製造工程及び工程管理に関する説明

ICH M4Q に従い、コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の 3.2.S.2.2 項及び 3.2.P.3.3 項において製造工程及び工程管理を順序に沿って説明し、CTD の 3.2.S.2.6 項又は 3.2.P.2 項で示した開発データを用いて裏付けるべきである。CM について、該当する場合は、3.2.S.2.2 項及び 3.2.P.3.3 項に示される情報を、以下の点に基づいて補足すべきである。

- 統合された CM 工程がどのように機能するのかを説明するため、該当する場合、スタートアップ、シャットダウン、一時停止及び再開の手順についての要約
- 日常的な生産において生産物収集の際に満たすべき判定基準を含む原料／中間製品の収集及び系外排出についての戦略
- 連続フローに関連した工程パラメータ（例えば、質量流量や流速範囲など）
- 該当する場合（例えば、固形の原料／中間製品の流れなど）、装置間の原料／中間製品の移送方法の説明
- 該当する場合は以下の点を含むフロー図
 - 各工程での原料／中間製品の投入及び取出し位置（原料／中間製品の系外排出ポイント及び収集ポイントを含む）
 - サージライン又はサージタンクを含む一連の単位操作
 - 各工程ステップにおける原料／中間製品の流れの方向
 - 連続工程のステップかバッチ工程のステップかの明示
 - 工程管理、中間体／中間製品の試験又は最終製品の管理が実施される重要なステップ及び場所（例えば、PAT による測定、フィードフォワード又はフィードバックによる工程制御など）
- 装置設計、配置及びシステムの統合のうち、開発中に工程管理に重要であること、又は製品品質に影響を及ぼすことが明らかとなった側面についての適切な詳細さでの説明

4.2. 管理戦略

CM 工程の管理戦略は、時間を通して製造される生産物が目的とする品質であることを保証するように設計される。管理戦略では本ガイドラインの 3 項に取り上げた要素に留意すべきである。申請資料には、製造中に用いる関連する管理及び製造上の側面（例えば、原料／中間製品の系外排出など）について説明すべきである。管理戦略のいくつかの側面について以下に説明する。

- **投入原料の特性**：投入原料の特性及びその変動性（例えば、ロット間、供給業者間など）が連続処理及び製品品質に及ぼす影響を評価し、原料規格を設定する際には提案する原料特性の許容範囲について妥当性を示すべきである。投入原料が薬局方に収載済みの場合、薬局方の規格以外の特性解析及び管理が必要になる場合がある。
- **工程モニタリング及び管理**：管理できた状態の工程モニタリング及び維持のための頑健なアプローチを申請資料で適切に説明すべきである。工程及び品質に関する判断（例えば、工程の一時停止又は原料／中間製品の系外排出など）のために、管理システムが工程パラメータ、工程内での原料／中間製品の特性の測定などをどのように利用するかについて記載すべきである。サンプリングの戦略（例えば、場所、サンプルサイズ、頻度、統計学的アプローチ及び判定基準、並びにそれらと用途との関連性など）、モデルを使用する場合はその概要（例えば、使用するモデルのタイプ、モデルの評価及び性能のモニタリングの戦略など）、工程内管理の判断時でのデータ使用（例えば、原料／中間製品の系外排出を開始するためなど）等のその他の重要な事項を定義すべきである。

CM 工程における外乱や変動性を適切に検出するデータ解析方法を使用すべきである。例えば、データの平均を求める際には、CM の全稼働時間でデータの平均を求めるのではなく、適切な時間間隔で平均を求めることを検討すべきである。その時間間隔には、PAT による測定頻度と RTD 及び動的特性（すなわち、プロセス応答時間）との関連性を考慮すべきである。したがって、統計学的なサンプリング計画及びデータ解析を説明し、その妥当性を示すべきである。

- **システム操作**：システムのスタートアップ、シャットダウン及び一時停止の管理、並びに外乱の取扱いについて手順を設定し製造所で維持すべきである（付録 V を参照のこと）。これらの操作（例えば、外乱の取扱いなど）に関連するアプローチについても、その詳細を適切なレベルで申請資料に記載すべきである。一過性及び一時停止イベントで影響を受けた原料／中間製品の処理については、生産物の品質に生じる可能性のあるリスク（例えば、外乱が下流に伝播した場合の影響など）を考慮した上で、妥当性を示すべきである。
- **原料／中間製品の系外排出及び収集**：申請資料には、原料／中間製品の系外排出及び収集の戦略について要約し、その妥当性を示すべきである。その戦略の説明には、原料／中間製品の系外排出の開始判定基準、系外排出する原料／中間製品の範囲の決定根拠、原料／中間製品収集の再開条件などを含めるべきである。系外排出の戦略の策定の際には、サンプリング頻度、RTD 並びに外乱の大きさ、継続時間及び伝播などの因子を考慮すべきである。系外排出する原料／中間製品の範囲は、RTD 及びその他の測定の不確実性を考慮して、妥当な安全域が適切に取り入れられているべきである。原料／中間製品の収集、系外排出及び処理（例えば、隔離、オフライン試験、調査など）を管理する手順は申請資料に記載する必要はないが、医薬品品質システム（PQS）（ICH Q10）内で維持すべきである。
- **RTRT**：生産物の品質特性に対して ICH Q8 に記載されている RTRT を適用することができる。RTRT は CM 実施のための規制要件ではない。RTRT を提案する場合、関連する参照試験法を記載すべきである。RTRT 実施のためのデータ収集アプローチの開発では、データ収集の中断（例えば、近赤外（NIR）プローブの再校正など）がいかに製品品質に関連する判断に影響するかのリスクアセスメントを含めるべきである。提案する管理戦略には、データ欠測により生じるあ

らゆるリスクを低減化するための代替又は追加の品質管理を含めるべきである。RTRT による結果が不適合又は不適合へのトレンドを示す場合、適切な調査を実施すべきである。従来の出荷試験法の代替法として用いるモデルの説明については、ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項「ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針」を参照のこと。

- **装置及びシステムの統合**：生産物の品質及びその管理に重要であることが示されている装置設計及びシステムの統合の側面について、全体の管理戦略の中で説明し、妥当性を示すべきである。

管理戦略の概要は CTD の 3.2.S.2.6 項又は 3.2.P.2.3 項に示し、当該項には製造工程及びその管理方法の理解、並びに評価を可能にする詳細情報を含む CTD の項へのリンク又は参照を付けるべきである。

4.3. ロットの説明及びロットサイズ

ロットサイズを定義するアプローチ（2.2 項の例を参照のこと）及び提案する商業生産時のロットサイズ又は範囲を申請資料に記載すべきである。

範囲を提案する場合、その妥当性を示し、当該範囲を達成するためのアプローチについて説明すべきである（2.2 項を参照のこと）。承認された範囲内でのロットサイズの変更は PQS 内で管理可能である。承認後に承認範囲を超えて変更する場合は、データによる裏付け（3.2 項）及び適切な管理（すなわち、事前承認又は届出）を行うべきである。

ロット間の一貫性及びシステムの頑健性を確保するため、判定基準を設定した適切な定量的指標を PQS 内で規定すべきである。例えば、ロットサイズを収集した生産物の量で規定する場合、各ロットでの生産物の収集量に対する系外排出分の相対量を考慮すべきである。

実際に目的とするロットサイズは生産開始前に規定すべきである。

4.4. プロセスモデル

申請資料に記載するライフサイクルにわたるモデルの開発、バリデーション及びメンテナンスに関する詳細さは、モデルのタイプ及び影響のカテゴリに対応しているべきである。プロセスモデルは所定のシステムに特有であるべきである（例えば、装置、配置、接続など）。商業生産において使用されるモデルを裏付ける情報は製造所の査察の際に提示可能であるべきであり、製造所において維持管理又はアクセス可能であるべきである。プロセスモデルに関する規制当局の期待事項については、ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項「ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針」を参照のこと。

4.5. 原薬及び製剤の安定性

安定性データパッケージに関する規制当局の期待事項は、概して CM とバッチ生産のモード間で違いはない（ICH Q1A、ICH Q5C を参照のこと）。基準となる安定性データを得るために用いるロットは、商業生産工程を反映する製造工程及び装置を用いて製造されるべきである。安定性基準ロットは、ICH の安定性試験に関するガイドラインに記載のある変動性（例えば、異なる原薬ロットなど）を反映しているべきである。

さらに、化学薬品の原薬又は製剤の場合、

- 上記の変動性をロットに反映している場合（例えば、異なるロットの原薬を続けて用いているなど）、1回のスタートアップ/シャットダウンの間で、複数の安定性試験ロットを得ることができるだろう。
- (1)安定性試験ロットの製造に使用する管理戦略、質量流量及び装置が商業生産工程を反映する場合、及び(2)管理できた状態が確立され、より長い商業生産の稼働時間を通じて維持されることが証明されている場合、より短い生産稼働時間で安定性試験ロットを製造してもよい。他のガイドライン（例えば、ICH Q1A など）に規定されている、安定性試験にパイロットスケールロット（例えば、少なくとも実生産スケールの10分の1など）を用いるという考え方は、このシナリオには必ずしも適用されない可能性がある。

稼働時間の延長以外の3.2項で説明した製造量を増加するモードを使用する場合（例えば、装置サイズを増大など）、申請者は安定性基準ロットを設定するアプローチの妥当性を示すべきである。申請者は、スケールアップ及び安定性基準ロットに関するアプローチについて規制当局と議論することが推奨される。

4.6. バッチ生産工程から CM への切替え

生産モードをバッチモードから連続モードに変更する場合、3項で特定した要因に留意し、適切な管理戦略の開発が必要となる。バッチ工程及び連続工程で得た生産物の品質は同等であるべきである。生産物の同等性/同質性を確保し、追加の生物学的同等性、非臨床及び/又は臨床試験、並びに安定性データの必要性について評価するためには、科学及びリスクに基づくアプローチを採用すべきである。タンパク質医薬品の場合の生産物の同等性/同質性を確保する方法に関するさらなる詳細はICH Q5Eで確認できる。

製造販売業者は承認済みのバッチ生産工程をCM工程に切り替える前に規制当局から承認を得べきである。製造販売業者は、提案する変更に関する戦略及びデータパッケージについて、規制当局の期待事項及び受入れ可否を明確にするために、規制当局の助言を求めることができる（例えば、CMへの切替えに際して処方変更が必要になる可能性があり、これらの変更が製造販売承認へ影響する場合など）。

4.7. プロセスバリデーション

地域ごとに定められているプロセスバリデーションの要件は、CMとバッチ生産工程で同様である。一定数のロットを用いる従来のプロセスバリデーションのアプローチ又は継続的工程確認のアプローチを使用できる。

継続的工程確認を用いる場合、収集されたリアルタイムデータにより管理できた状態が維持され、稼働時間を通して目的とする品質の生産物が製造されていることが示されるよう、CMシステムの性能及び生産物の品質を連続的にモニタリングする。製品及び工程の理解、システム設計並びに全体の管理戦略に基づいて、継続的工程確認の妥当性を示すべきである。この妥当性を申請資料に示すべきである（表1を参照のこと）。

継続的工程確認のアプローチを使用して初回の製品上市を裏付ける場合、商業用製造工程の信頼性を示すため、申請者はバリデーション活動の適切性について妥当性を示すべきである。

4.8. 医薬品品質システム

PQS での期待事項はバッチ生産工程と CM 工程で同じであり、関連する ICH ガイドラインに従うべきである。CM の稼働上重要な点は、物質のトレーサビリティ、工程モニタリング及び中間体／中間製品等の系外排出の戦略が十分に確立されている場合に、不適合の中間体／中間製品等をロットから系外排出できる点である。必要な場合、中間体／中間製品等の系外排出の手順を PQS の下で設定すべきである（4.2 項を参照のこと）。外乱の管理方法を中間体／中間製品等の系外排出の種類別に記載した包括的な計画又はディシジョンツリーを PQS の下で保持すべきである。計画されたイベント（例えば、システムのスタートアップ及びシャットダウンなど）により系外排出された中間体／中間製品等については、イベントが製造工程の稼働性能に対して設定された判定基準を満たす場合、通常、調査を要さない。外乱を管理するためのアプローチの例を付録 V に示す。付録 V に記載のとおり、予期せぬ及び／又は頻繁な外乱が生じた場合には、適切な調査、根本原因の分析、並びに是正措置及び予防措置（CAPA）を実施すべきである。

4.9. ライフサイクルマネジメント

CM のライフサイクルマネジメントには、ICH Q12 に記載の原則及びアプローチが適用可能である。

4.10. CTD で提出する CM に特有の情報

ICH M4Q に概要が示されているとおり申請資料に情報を記載すべきである。該当する場合、CM に関連する追加要素も申請資料に記載すべきである。表 1 に当該要素の例を示す。原薬から製剤までの一貫した CM 工程の場合、3.2.S 項への相互参照を付した上で、一貫したフロー図といった情報及びデータを 3.2.P 項にまとめて示してもよい。（さらなる詳細については付録 IV を参照のこと）。

表 1：CTD で提出することが推奨される CM 関連情報

CTD 項	情報及びデータ
3.2.S.2.6 3.2.P.2.3	<p>製造工程の開発の経緯</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 工程開発全体の概要 ● 管理戦略の概要及び妥当性。管理戦略の要素に関する包括的な情報を含む CTD の項へのリンク又は参照を含む。例えば： <ul style="list-style-type: none"> ○ システムのスタートアップ、シャットダウン及び一時停止の戦略 ○ RTD 及び物質のトレーサビリティの情報 ○ 外乱に対する管理（例えば、原料／中間製品等の系外排出及び収集の戦略など） ○ サンプルング頻度を含むサンプルングの戦略 ○ 生産物の品質に重要であることが示されている装置設計及びシステムの統合の側面 ○ 使用する場合は、測定された特性に基づいたフィードフォワード及びフィードバックによる工程制御などの工程管理 ○ 管理戦略に使用する場合は、モデル#の開発とその妥当性（例えば、フィードフォワード制御に使用するプロセスモデル、工程内試験及び／又はリアルタイムリリースで使用する PAT による分析法と関連するモデルなど） ○ 主張する場合は、ロットサイズの範囲の妥当性
3.2.S.2.2 3.2.P.3.2	<p>ロットの定義</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ロットサイズ又は範囲、及び目的のロットサイズ又は範囲を達成するためのアプローチ
3.2.S.2.2	製造工程及び工程管理に関する説明

3.2.P.3.3	<ul style="list-style-type: none"> ICH M4Qに説明があるとおり、製造工程のどの部分が連続的であるのかを明確に示す商業用製造工程の記述及びフロー図 商業用製造工程のCMに特有な記載すべき事項の例を以下に示す。 <ul style="list-style-type: none"> 生産物の品質に重要である場合は、装置設計及びシステムの統合の側面 CMに関連する工程パラメータ、管理及び判定基準（例えば、供給速度／質量流量、関連する供給機の運転範囲など）、並びに工程管理又は試験を実施する場所 使用する場合は、工程の能動制御の場所 系外排出の戦略を含む生産物収集に対する判定基準
3.2.S.2.4 3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理 <ul style="list-style-type: none"> 重要工程パラメータ 工程内試験（例えば、サンプリング頻度、サンプルサイズ、分析法など） モデルが使用できない場合の緊急対応計画を含む、管理戦略#の一部として使用するプロセスモデルの適切な適用を確保するための、関連情報、パラメータ及び基準 該当する場合は、工程の能動制御の関連情報（例えば、モニタリングする重要工程パラメータ及び重要品質特性が目的とする範囲内に留まることを保証する管理の許容限度など）
3.2.S.4 3.2.P.5	原薬及び製剤の管理 <ul style="list-style-type: none"> モデルが原薬又は製剤の出荷試験の分析方法と関連する場合（例えば、NIRモデル、溶出モデルなど） <ul style="list-style-type: none"> モデル及びサンプリング戦略の概要及び妥当性 モデルを使用できない場合のために策定した緊急対応としての試験及びモニタリング計画（例えば、PATデータにギャップが生じた場合やPAT装置が故障した場合など） 分析モデルのバリデーシヨンの情報
3.2.R	各極の要求資料 <ul style="list-style-type: none"> 使用する場合は、影響が大きいプロセスモデルに関するバリデーシヨンデータ 該当する場合、継続的 engineering 確認のスキーム

モデルの目的は様々である（例えば、工程中の原料／中間製品、原薬中間体、原薬又は製剤の品質試験、リアルタイムリリース試験、工程管理など）。本表では全てのカテゴリーを網羅していない。これらのカテゴリーについてはICH M4Qガイドラインに記載された適切なCTDの項に、モデルに関連する情報を提示すべきである。例えば：

- 原薬の出荷試験で使用するモデルは、3.2.S.4 項
- 工程内試験で使用するモデルは、3.2.S.2.4 項又は3.2.P.3.4 項
- 工程内試験及びリアルタイムリリース試験の両方で使用するモデルは、3.2.S.4 項又は3.2.P.5 項の関連する項に提示し、該当する「重要工程及び重要中間体の管理」項に参照を付す
- 工程開発のみで使用するモデルは、3.2.S.2.6 項及び3.2.P.2.3 項

5. 用語

工程の能動制御 (Active Process Controls) :

工程の出力が目的とする範囲内に維持されるよう工程を自動的に調整するハードウェア及びソフトウェアアーキテクチャ、メカニズム、並びにアルゴリズムで構成されるシステム。例としてはフィードフォワード及びフィードバックによる工程制御がある。

外乱 (Disturbances) :

システムに導入される通常の操作範囲又は条件（例えば、工程パラメータ、原料／中間製品特性、装置の状態又は環境など）を超える工程への入力に対する計画されていない変化。

系外排出 (Diversion) :

製造工程で生産物の流れから原料／中間製品等を分離及び隔離する手順。

物質のトレーサビリティ (Material Traceability) :

製造工程を通して物質を追跡する能力。

モデルのメンテナンス (Model Maintenance) :

製品のライフサイクルを通して規定された一連の活動で、モデルの性能をモニタリングし維持することで継続してモデルの意図した承認済みの目的に対する適切性を担保すること。

多変量統計的プロセス管理 (Multivariate Statistical Process Control) :

多変量統計手法を適用することで、複雑な工程データを相関性があると考えられる変数で解析すること。(Ph. Eur.)

動的特性 (Process Dynamics) :

入力若しくは条件の変更又は一過性イベントに対する製造工程の応答。

滞留時間分布 (Residence Time Distribution (RTD)) :

物質が特定の工程環境／容器／単位操作を通過する際の滞留時間範囲の尺度。

稼働時間 (Run Time) :

ある一定量の生産物の製造に要する時間。

ソフトセンサー (Soft Sensors) :

物理的な測定に代わりに用いられるモデルで、測定データ（例えば、工程データなど）に基づいて変数又は特性（例えば、原料／中間製品の品質特性など）を推定すること。当該データ変数の選択を含むモデルの開発は、包括的な製品及び工程の理解により進められる。

定常状態 (Steady State) :

時間が経過しても変化しない安定した状態。

システム (System) :

製造の構成。CM においては個々の装置、それらの装置間の接続、モニタリング及び管理システム並びに空間配置で構成される。

一過性のイベント (Transient Events) :

工程が動的变化を受ける一時的な状態。この変化は外乱又は選択した運転条件での意図的な変更 (例えば、スタートアップ、シャットダウン、ある運転条件から別条件への変更など) により生じることがある。

単位操作 (Unit Operation) :

工程での基本的な 1 つのステップ。単位操作では、反応、結晶化、ろ過、混合、造粒、打錠、細胞培養、精製、ウイルス不活性化などの物理的、化学的又は生物学的変換を伴う。

6. 参照文献

ICH M4Q : コモン・テクニカル・ドキュメント—品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン

ICH Q1A : 安定性試験ガイドライン

ICH Q5C : 生物薬品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) の安定性試験

ICH Q5E : 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) の製造工程の変更にともなう同等性/同質性評価

ICH Q6A : 新医薬品の規格及び試験方法の設定

ICH Q7 : 原薬 GMP のガイドライン

ICH Q8 : 製剤開発に関するガイドライン

ICH Q9 : 品質リスクマネジメントに関するガイドライン

ICH Q10 : 医薬品品質システムに関するガイドライン

ICH Q11 : 原薬の開発と製造 (化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) ガイドライン

ICH Q12 : 医薬品のライフサイクルマネジメントにおける技術上及び規制上の考え方に関するガイドライン

Ph. Eur. : 欧州薬局方

ICH 品質に関するガイドライン実施作業部会留意事項「ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実施に関する指針」

パート II : 付録

付録 I : 原薬の連続生産 (化学薬品)

1. 序文及びシステム例の概要

本付録では化学薬品原薬について CM を実施するためのアプローチを、ガイドライン本文に記載された科学的原則に基づいて例示する。本付録に示す例及びアプローチは説明用であり、代替アプローチも使用可能である。

図 1 に連続工程及びバッチ工程の両方の操作を含む原薬製造工程を示す。この図は、規制当局に提出するフロー図を意図したものではない。連続工程のセグメントはプラグフローリアクター (PFR) 2 台、液相抽出操作 2 回、連続結晶化及び攪拌ろ過乾燥機 2 台を特徴とする単位操作で構成されている。中間体 2 の製造は、粉碎及び包装を含む最終処理と同様に、バッチモードで行われる。本付録では当該工程の連続生産に関連する要素に焦点を当てる。

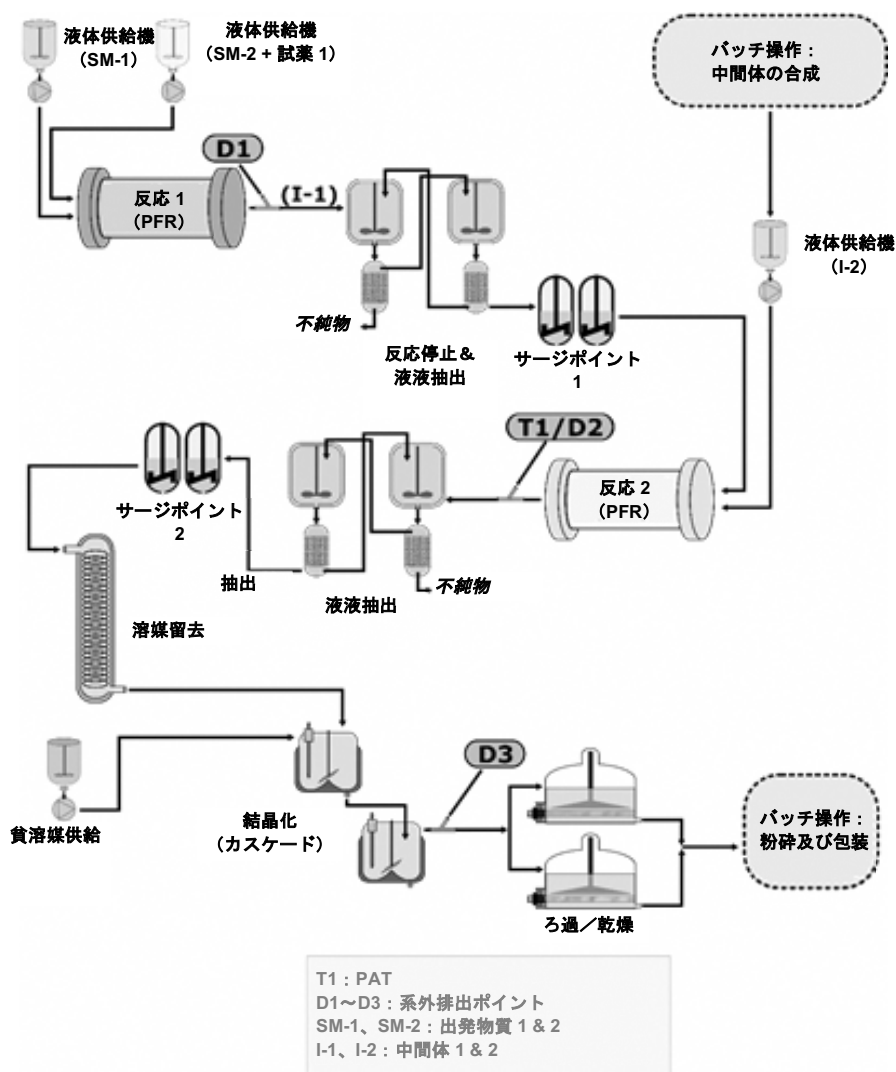


図 1 : 化学薬品原薬の CM システムの例

2. 管理戦略及びその他の技術的に考慮すべき点

CM システム及びその管理戦略は、不純物プロファイル及び物理的・化学的性質といった原薬の生産及びその品質に影響を及ぼすパラメータを管理するために設計された。全体の管理戦略はガイドライン本文及び ICH Q7～Q11 に従って策定された。

2.1. 装置設計及び統合

図 1 の連続工程のセグメントでは、以下の処理が行われる。

- 反応 1：PFR 内で出発物質 1 と 2 を結合させて中間体 1 を製造する。系外排出ポイント D1 は PFR の下流にあり、PFR の状態が既定の判定基準外となった場合に原料／中間体を系外排出できるようになっている。PFR の下流で統合操作として反応が停止され、不要な副生成物は液液抽出により除去される。得られた溶液（中間体 1）をそのまま単離せずに 2 番目の反応へと投入する。
- 反応 2：中間体 1 と中間体 2（上流で別途バッチ単位の操作により製造）を 2 番目の PFR 内で結合させ、粗原薬を得る。反応器出口近くのオンライン PAT (T1) により中間体 1 から粗原薬への変換をモニタリングする。PAT の下流にある系外排出ポイント D2 は不適合物質の系外排出に用いられる。
- 原薬の単離：粗原薬を液液抽出及び 2 段階の連続結晶化により精製する。結晶化前に溶媒を留去することで、目的濃度の粗原薬溶液を得る。系外排出ポイント D3 は、晶析装置における粗原薬の系外排出を可能とする攪拌ろ過乾燥機 2 台を交互に運転して、結晶スラリーをろ過することで、連続操作が可能になる。その後、単離した原薬をバッチ操作により粉砕し、包装前に目的とする粒子径分布にする。

サージポイントは 2 カ所ある（それぞれ複数のサージタンクを含む）：反応 2 の前及び連続結晶化の前。これらは、工程の頑健性を向上させるだけでなく、上流と下流の操作分断による質量流量の一時的な差を小さくするので、システム設計及び管理戦略の重要な構成要素である。

システム全体及び各単位操作を管理戦略に沿って設計することで中間体／原薬の品質を最適化する。例えば、PFR の設計要素（すなわち、寸法及び配置）により、温度、熱及び質量移動速度、並びに反応時間の管理が可能になる。これらのパラメータは原薬の不純物プロファイルに重要であることが開発中に示された。

2.2. 工程管理及びモニタリング

反応 1 及び 2 を通して用いる包括的管理により、運転及び得られる粗原薬の品質の恒常性が担保される。反応 1 の化学量論量は、供給原料の濃度及び流速の制御により管理される。反応温度及び流速（すなわち、反応時間）の管理により、不純物生成を最小限に抑えながら出発物質の中間体 1 への変換が担保される。反応 2 は、残留する中間体 1 のレベルを PAT により測定し、中間体 2 の投入速度をフィードバックにより制御することで管理される。これにより、当該反応の化学量論量が正確に担保され、中間体 1 の供給液の変動による原薬純度への影響が最小となる。この PAT では粗原薬及び不純物のレベルも測定する。それにより上流のステップ全ての操作の確実な実施及び製品品質の恒常性を確認できる。液液抽出により、反応 2 の後の適切な純度管理が保証される。

外乱の検出、是正措置及び原料／中間体の系外排出に適した戦略を策定するために RTD を用いた。RTD 特性解析は、計画した質量流量を全 CM 工程に適用した際の全単位操作及びサージポイントを対象とした数学的モデルに基づいて行った。次に RTD を、商業生産用装置の適切なセグメントを対象とした実験的トレーサー試験により確認した。原料／中間体の系外排出の開始判断は、工程パラメータ及び PAT 測定値と、RTD に基づいた系外排出のタイミング及び継続時間についての既定の判定基準との比較結果を根拠とする。重要なことは、RTD は物質のトレーサビリティ確保のためにも用いられることである。

動的特性及び全工程を通して製造される原料／中間体の品質特性に及ぼす動的特性の影響を理解することは、スタートアップ及びシャットダウンの戦略の策定にも使用された。例えば、反応 1 及び 2 のスタートアップでは、少量の中間体 1 又は粗原薬をそれぞれ系外排出ポイント 1 又は 2 で系外排出し、中間体 1 又は粗原薬の濃度が次の操作の処理に入る前に目標値に達するようにする。系外排出の判定基準は RTD を考慮して時間で設定した。このアプローチは開発試験で裏付けられ、商業生産用の装置で適切に確認された。反応 2 の後の PAT モニタリングにより、スタートアップ中に適切な判定基準を満たしていたという追加の検証が行われる。粗原薬／原薬の収集は以下に示すように工程の最後まで行われる。

サンプリング及び工程内での測定の必要性について、滞留時間などの関連因子（すなわち、サージポイント、動的特性並びに測定のタイプ及び目的）を考慮して評価した。反応 2 での PAT の測定頻度は、一定の外乱の検出を可能にし、工程の調整に関する情報を与え、既定の判定基準に基づく原料／中間体の適切なタイミングでの系外排出を担保する。原料／中間体の系外排出の判定基準は、外乱の大きさ及び継続時間、下流の単位操作及びサージポイントの RTD 及び動的特性の理解、並びに結晶化操作の不純物除去能に基づく。この管理戦略の結果、連続結晶化ステップに投入される粗原薬液は全て許容可能な品質基準を満たし、晶析装置で処理することができる。

連続結晶化での適切な管理及びモニタリング要件については、開発中に小スケールの類似した装置で広範に検討が行われ、商業生産用の装置を用いて適切に検証された。工程開発では、不純物の多い供給液を用いるスパイク試験及び工程パラメータ（すなわち、供給流速、供給液比率及び温度）の意図的な変更などを実施した。稼働時間を延長させて晶析装置に付着した固形物を評価したところ、固形物は流動性の原薬スラリーと同じ形状及び純度であった。これらの試験で特定された一連の工程パラメータ及び範囲は適切にスケールアップされた。これらの管理を結晶化後の原薬の試験（例えば、結晶形、純度など）と合わせて実施することで、連続結晶化及びその後のろ過を通して得られる原薬の品質の恒常性が担保される。

得られた結晶はバッチ操作により粉砕が行われ、製剤製造での使用に適した粒子径の原薬が得られる。また、目的とする工程条件又は原料特性が満たされない場合の手順を策定し、系外排出ポイント D3 で粗原薬の系外排出ができるようにした。スタートアップ又はシャットダウンの際に原薬を晶析装置から系外排出することは不要と判断された。

2.3. その他の管理上の考慮すべき点

稼働時間にわたる工程の頑健性及び性能は重要な考慮すべき点である。リスクアセスメントにより、提案された稼働時間（数カ月間にわたる場合もある）を支持する十分な管理が行われていることを確認した。また、多くの考慮すべき点と対応する管理／対策が確認された。表 2 にその例をまとめる。

表 2：考慮すべきその他の管理の例

考慮すべき点	管理/対策
洗浄及び付着の可能性	<ul style="list-style-type: none"> リスクに基づく洗浄の戦略の設定、蓄積が原薬品質に及ぼす影響の把握を含む 付着及び清浄度を評価するための追加モニタリング（例えば、フィードポンプの排出口の圧力センサー、連続晶析装置の場合は定期的な目視確認など） その他のリスク因子の低減（例えば、供給液のろ過による付着リスクのさらなる低減など）
工程中の物質の安定性	<ul style="list-style-type: none"> ロットの記録及びプロセスの自動化により運用される工程（例えば、供給液の場合、サージポイント、反応器及び晶析装置に蓄積した物質など）での主要ポイントにおける保持時間 微生物増殖のリスクアセスメント（すなわち、工程中間製品及び条件の性質に基づき無視できるリスク）
計器の校正及び変動/ドリフトの可能性	<ul style="list-style-type: none"> 設定ポイントでの定期的な確認（例えば、PFR に対する工程パラメータ測定、PAT 分析計のシステム適合性など） 適切な是正措置が可能となる設定場所でのデュアルセンサー（例えば、PFR 用温度プローブなど）
装置のメンテナンス	<ul style="list-style-type: none"> 目標の稼働時間を達成するためのメンテナンス要件 重要なポイントでの余剰装置の利用（例えば、バックアップポンプなど）

加えて、原材料の規格を工程開発中に評価した。この例ではバッチ処理と連続処理の間で差はなかった。

合わせて、説明した各種管理を実施する際に得られた工程理解は、頑健で信頼性の高い管理戦略を提供する。これにより、不純物プロファイル、物理的・化学的性質を含む得られる原薬の品質の恒常性及び予期せぬイベントを特定し、適切に対応するシステムの能力が担保される。

2.4. プロセスバリデーション

工程管理、オンラインの PAT 測定、工程パラメータ及び物質特性の包括的モニタリング、並びに最終製品の試験の組合せにより、当該工程に関してデータが豊富な環境が得られる。開発中に得られたシステムの理解を伴うことで、商業生産品出荷の際の従来のプロセスバリデーション及び製品のライフサイクルにわたる工程変更をバリデートする際の継続的・工程確認の利用が可能になった。

当初、ロットサイズの範囲は、製品の需要及び最終段階でのバッチ単位操作に必要な投入量に基づいて設定された。本工程は決められた数のロットを用いてバリデートされた。プロセスバリデーション用のロットは、商業生産用の CM システムを用いて、1回の計画されたスタートアップ及びシャットダウンから製造された。このアプローチは、システムのスタートアップ及びシャットダウンの能力を示す証拠全体により裏付けられた。当該証拠としては、（商業生産を反映していることの適切な技術的妥当性のある）小型装置を用いた開発作業、商業生産用装置及びシステムの適格性評価データ、バリデーション前の実証運転の結果、並びにリアルタイムでスタートアップ及びシャットダウンそれぞれの達成を検証できる CM システムによる広範な工程モニタリングなどであった。

次に、稼働時間延長に伴うロットサイズの増大をバリデートするため、製品承認後に継続的・工程確認のアプローチが採用された。下流のバッチ操作に用いる装置のスケールに影響を及ぼすことなく、

ロットサイズの増大が可能であった。当該アプローチでは、稼働時間延長のリスクアセスメントを行った。その結果、製造工程の稼働性能及び中間体／原薬の品質は影響を受けないという結論が得られた。継続的 engineering 確認のアプローチでは、各ロットの生産中に得られたデータが、稼働時間を延長した当該ロットのバリデーションの達成を支持するために用いられた。このデータには、適切な検出と是正措置で中間体／原薬の品質を担保する他の管理とともに、システム性能のモニタリング及びデータログのような情報が含まれていた。また、この稼働時間の変更に伴うロットサイズの増大及び継続的 engineering 確認のアプローチの使用について、適切な規制対応を実施した。

3. 規制上の考慮すべき点

ガイドライン本文の 4 項を参照のこと。個々の CM 工程設計によっては、申請資料に新たな要素について記載する必要が生じることがある。例えば、この例では、原料／中間体の系外排出及び収集の戦略に対するサージポイントの影響を、原料／中間体のその後の成り行きを含めて記載した。

付録 II：製剤の連続生産（化学薬品）

1. 序文及びシステム例の概要

本付録では錠剤の CM 実施のためのアプローチを、ガイドライン本文に記載された科学的原則に基づいて例示する。本付録で示す例及びアプローチは説明用であり、代替アプローチも使用可能である。化学薬品の連続モードの直接打錠工程の実施に関する特有の考慮すべき点を示す。

図 2 に連続供給、混合及び打錠の単位操作とバッチモードのフィルムコーティングで構成される連続モードの直接打錠工程を示す。この図は、規制当局に提出するフロー図を意図したものではない。

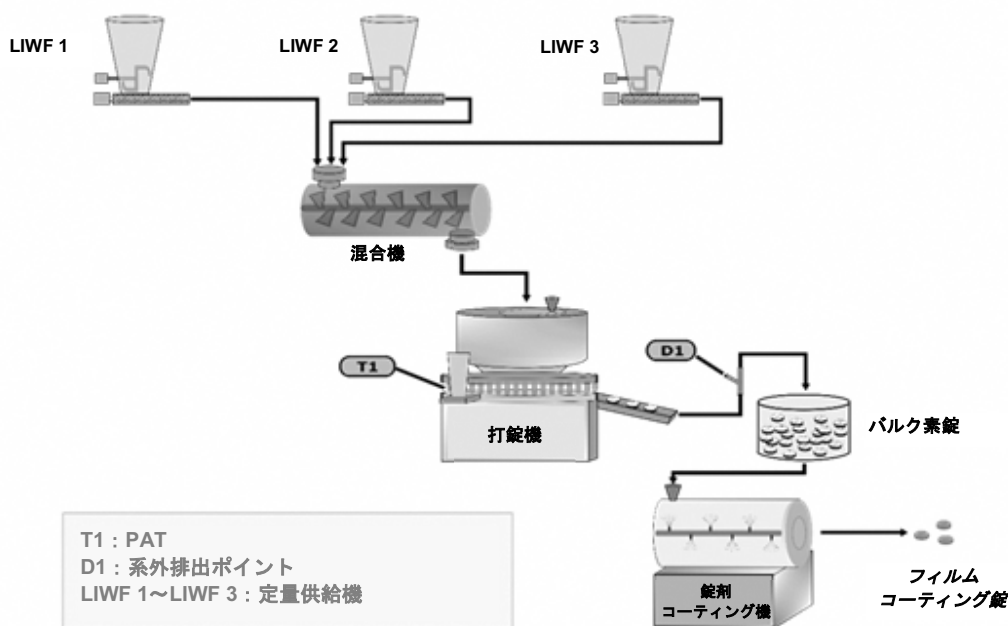


図 2： 錠剤の CM システムの例

NIR 法を用いる PAT ツールは混合均一性をモニターし、錠剤の系外排出開始の引き金となる。既定の質量流量での稼働時間に基づいてロットサイズの範囲を設定する。この場合、全体的な販売需要は 360~1080 kg のロットサイズの製剤を必要とする。

2. 管理戦略及びその他の技術的に考慮すべき点

CM システム及びその管理戦略は、生産物の品質を担保するために外乱の影響を低減するように設計された。全体の管理戦略はガイドライン本文及び ICH Q8~Q10 に従って策定された。

2.1. 原料の特性解析及び管理

工程設計及び開発では、クオリティ・バイ・デザインアプローチを採用して工程の管理に重要な装置及び工程パラメータを特定した。さらに、物質の品質特性と、物質の品質特性が単位操作（特に定量供給機 [LIWF] 及び混合機）及び製品の重要品質特性（CQA）に及ぼす影響の関係について評価した。主要な添加剤のかさ密度及び原薬の粒子径分布（PSD）が、混合及び含量均一性に対して

重要と特定された。添加剤及び原薬に対して、それぞれ規定されたかさ密度の範囲及び 3 層式 (d10、d50、d90) の PSD の規格を導入した。

2.2. 装置設計及び統合

最終製品の品質に対する外乱の影響を小さくするため、単位操作及びシステム構成要素（例えば、NIR プローブなど）を設計又は選択した。全体的な設計の原則は、可能であれば製品の移動に重力式を使用することである。システムの統合の際に、物質の蓄積又は不足が生じないように物質のフローは全ての単位操作を通して調整された。各単位操作について目標とする運転条件での物質のフロー（すなわち、RTD）の理解により、システムの物質収支を得た。動的特性に対する装置設計及び操作の影響を、個々の単位操作の RTD 及び個々の単位操作と系外排出ポイントの間の工程セグメントにおける RTD により明らかにした。原薬とほぼ同等の流動性を有するトレーサーを処方中の原薬に置き換えることにより、RTD を決定した。

装置設計及び統合に関して以下の点が重要視された。

- **LIWF**：供給機の質量流量及びその変動性の特性解析が行われた。LIWF は処方に従い理論量の原料を送るよう制御される。また、混合機の混合能力により、製品組成に軽微な変動が生じるリスクは小さくできることが証明された。供給機の質量流量は実験計画法（DOE）による試験で評価され、目標流速の立証された許容範囲が設定された。質量流量における外乱の大きさ及び持続時間に対して、系外排出、作業による調査、工程の停止が必要となる限度値の決定のために、モデリング及び統計学的アプローチが用いられた。これらの限度値は、理解に役立つため、可視化された（例えば、ファンネルプロットなど）。LIWF は補充中（容積測定モード）でなければ、重量測定モードで稼働する。補充に関する特性（例えば、補充の継続時間及び質量など）は、供給への影響を最小限にするため評価された。
- **混合機**：CM システムには水平式混合機を選択し、混合機の設計を評価した（例えば、羽根式かりボン式か、混合機の羽根の数及び配列、回転速度など）。羽根式混合機が目的とする混合均一性の担保に重要であると決定された。羽根の回転速度、数及び配置について、検討した範囲での混合均一性への影響を評価し、混合工程に対応するデザインスペースを設定した。RTD の特性解析は、フォワードミキシング及びバックミキシングの程度と外乱の伝播に関する情報を与え、RTD を用いて物質のトレーサビリティ及び系外排出の戦略が策定された。
- **NIR プローブ**：NIR プローブを打錠機の供給フレームに設置した。選択した NIR 装置は PAT の適用要件（例えば、分析速度、サンプリング方法、質量流量など）を満たしていた。プローブの位置及び高さは固定されており、物質の蓄積の影響が評価された結果、顕著でないことがわかった。商業生産用のシステムを用いて、NIR 法の開発、校正及びバリデーションのためのデータが収集された。
- **系外排出ポイント**：NIR プローブと系外排出ポイントの間の RTD について、トレーサーを用いて特性解析が行われた。生産物の系外排出の戦略は、LIWF 及び NIR の管理値をそれぞれ LIWF と NIR の間の RTD、及び NIR プローブと系外排出ポイントの間の RTD に関連づけている。
- **コーティング機**：コーティング機内の物質量は 1 時間当たりの生産量に相当する。コーティングは 45 分間で完了するよう設計された。コーティング中に、錠剤ホッパーには次のコーティングに使用される素錠が充てんされる。

2.3. 工程管理及びモニタリング

本システムでは、LIWFが突発的に生じる外乱を引き起こす可能性がある。このような外乱は運転条件の変更時（例えば、スタートアップ、工程の一時停止時など）にも生じることがある。そのため、これらのイベントのモニタリング及び管理は管理戦略の重要な要素である。管理戦略には、NIR 測定、工程内管理（例えば、個々及び全体の流速など）、重要工程パラメータを含む工程パラメータ（例えば、混合機回転速度など）及び能動的な工程制御（例えば、錠剤重量のフィードバックによる制御など）が含まれる。モニタリング及び管理のためのサンプリングの戦略は対象となる動的特性を反映しており、それにより関連するあらゆる外乱の十分な検出能力があることを担保する。それに加えて、これらの点は、システムの能動的な制御を可能にし、さらに管理できた状態での連続操作及び既定の判定基準に基づく廃棄により物質の正確な系外排出を担保する。物質のトレーサビリティと適合製品及び不適合製品の特定を担保するために、既定のロットセグメントに特有のコードを割り当てる。本例におけるスタートアップ/再開、一時停止/停止及びシャットダウンの戦略の定義を表3に示す。

表3：スタートアップ/再開、一時停止/停止及びシャットダウンの戦略

処置	内容
スタートアップ/再開	製品の追跡及びデータ収集が始まる；製造された製品が既定の判定基準を満たすまで系外排出を行う。
一時停止/停止	既定の判定基準に従い、工程の一時停止又は停止が手動又は自動のいずれかで実行される。
シャットダウン	製品の収集は製造された製品が既定の判定基準を満たさなくなるまで続き、その後製造は終了する。

2.4. プロセスバリデーション

この例では、類似の CM 工程や管理システムを導入している施設の経験（すなわち、プラットフォームアプローチ）、商業生産用装置を用いる後期の製品開発で得られた製品に特有なデータの入手可能性、商業生産工程のスケールへの非依存性（すなわち、ロットサイズは稼働時間により異なるため）、高頻度でのデータ収集による包括的な管理戦略及び継続的工程確認をさらに支持する生産運転ごとのリアルタイムデータの使用を考慮して、継続的工程確認のアプローチが採用された。その管理戦略は、リアルタイムモニタリング、NIR 測定の使用によるトレンド及び予測分析、LIWF データ及び工程パラメータのモニタリングで得られたその他のデータソース（例えば、混合機のトルクなど）を提供し、それにより CM システムの安定性や性能及び生産物の品質について高度なリアルタイムの保証を与える。継続的工程確認のアプローチは製法変更の報告に関する適切な規制上の手続きを合わせて行うことで、実績を超える稼働時間の延長をバリデートするために利用された。

3. 規制上の考慮すべき点

ガイドライン本文の 4 項を参照のこと。個々の CM 工程の設計に関する検討においては、申請資料に新たな要素について記載する必要があるかもしれない。例えば、この例では、動的特性及び均一性に重大な影響を及ぼす可能性のある要素（例えば、デザインスペース、水平羽根型混合機内での羽根の数及び配列など）を説明した。

付録 III：原薬の連続生産（タンパク質医薬品）

1. 序文及びシステム例の概要

付録 III では、タンパク質医薬品の原薬及び複合体化反応の中間体として用いられる遺伝子組換えタンパク質の CM 工程に関連する追加の規制上及び科学的に考慮すべき点を提示してガイドライン本文を補足する。この付録では完全又は部分的に統合された CM システムに適用可能な点について記載する。本付録に示す論点及び例は説明用であり、全てを網羅しているわけではない。代替アプローチも使用可能である。

図 3 はタンパク質医薬品の連続生産工程の図示である。本工程の単位操作は、灌流培養に適合するバイオリアクター、連続キャプチャークロマトグラフィー、ウイルス不活化、精製クロマトグラフィーカラム、ウイルスろ過、並びにタンジェンシャルフローろ過による緩衝液交換及び濃縮で構成される。この図は規制当局に提出するフロー図を意図したものではない。

本工程は、灌流培養と、目的タンパク質を連続的に捕捉し精製する連続的な下流のクロマトグラフィー及び他の精製工程とを統合している。個々の単位操作はそれぞれ隣接する単位操作と統合されているか、単位操作を連結するサージライン又はサージタンクを介して統合されている。系外排出ポイント D1 及び PAT (T1) はクロマトグラフィー (Chrom) #1 の後に位置する。サージライン又はサージタンクを用いることで、質量流量又は動的特性の違いを調整できる連続操作が可能になっている。CM システムの他の事例では、選択したステップの単位操作を統合しているかもしれない。

CM 工程では、同一のセルバンクから 1 本又は複数本のバイアルを一度に融解してその結果 1 つ又は複数のハーベスト液が得られる。所定数の原薬ロットを製造するために使用するセルバンクバイアルの数又は範囲を規定すべきである。使用したセルバンクバイアルは生産される原薬ロットまで追跡可能とするべきである。

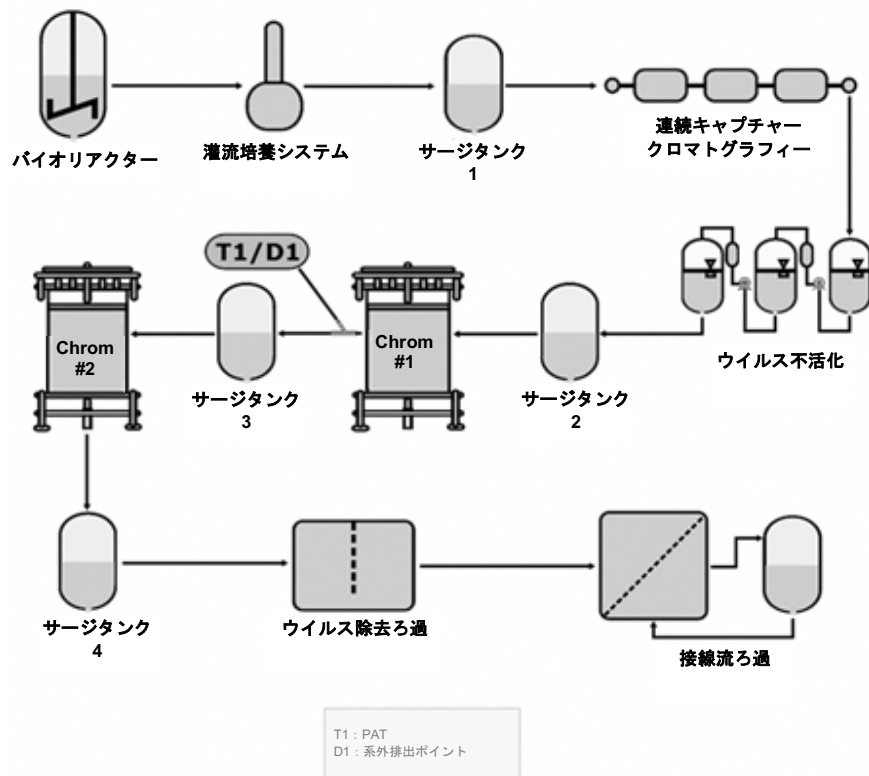


図 3 : タンパク質医薬品の原薬の CM システムの例

2. 管理戦略

2.1. 外来性感染性物質の管理

一般的に、バッチ生産で安全性を担保するために用いられる全ての原則は CM に適用可能である。安全性は ICH Q5A に示される原則に基づく 3 つの主要な相補的アプローチにより実証される。外来性感染性物質（例えば、細菌、ウイルス、真菌、マイコプラズマなど）の管理は、全ての潜在的な汚染源（例えば、出発物質及び原材料、製造作業など）に対するリスクアセスメント、製造工程が外来性感染性物質を除去・不活化する能力及び外来性感染性物質が存在しないことを担保する試験の能力に基づくべきである。このアセスメントに基づき、細胞培養及びその他の下流ステップにおいて、工程中に汚染が生じていないことを証明するために実施する外来性感染性物質試験の種類及び頻度を含む戦略を策定すべきである。CM に特有の点としては、細胞培養期間の長期化と、原薬を得るためのハーベストされた細胞培養液の連続的な処理がある。これは、1 つの原薬ロットを得るために使用する全ての細胞培養液について適格性を証明するための測定計画を設定すべきであることを意味する。連続操作中に、汚染イベントの影響を早期検出及び適切な応答により低減するため、外来性感染性物質に対する迅速試験法などの即時の意思決定に関わる新規技術を使用してもよい。

2.2. 装置設計及びシステムの統合

汚染を防ぐため、使用中のシングルユース製品の完全性を保証すべきである。シングルユースの接続（例えば、チューブ接着部分、コネクタなど）や部品は長期間使用され、また、高い頻度で交換される場合があり、潜在的な汚染リスクとして評価すべきである。CM 工程でのろ過ステップは、

バッチ生産と比較して、ろ過時間が長くなり単位面積当たりの処理量が多くなったり、フィルター交換の回数が増えたりする可能性がある。これらの因子を考慮して、工程を妨げることなくフィルター交換並びに使用前及び使用後の完全性試験を実施できるよう、必要に応じて管理戦略及び明確に設定したスキームを整備すべきである。フィルターに不具合が発生した際の物質の系外排出及び再ろ過（再加工）のための戦略を明確に設定すべきである。

CM システムでは、汚染の検出が可能になり、サンプリング手順が原因の不必要な汚染リスクを回避できるよう、リスクアセスメントに基づき適切なサンプリングポイントを設けるべきである。サンプリングポイント及びサンプリング頻度は、製品及び工程の理解の向上に合わせて調整してもよい。

統合されたシステムではサージタンクを流速調整や処理ステップ間の他の目的のために使用することができる。サージタンクを使用する際には、これらサージタンク中における生産物の関連するRTD、均一性及び微生物リスクについて事前に評価し、明確にしておくべきである。

2.3. 工程モニタリング及びリアルタイムリリース試験

CM は様々なレベルの自動化を伴う種々のモニタリングスキームに適している。例としては、プロセス容器又は中間材料のフロー中に直接設置したインラインセンサーや、自動サンプリングを行うオンライン分析計などがある。使用するアプローチに関わらず、CM 工程の妥当な段階で適切なモニタリングを実施することで、適時のデータ分析が可能になり、運転が管理できた状態にあることを保証できる。場合によっては、工程中の物質又は生産物の品質を保証するため、関連する工程パラメータを調整してもよい。インライン/オンライン PAT の能力の向上及び工程モニタリングの自動化システムの開発により、品質特性によっては RTRT を含む出荷試験の戦略の裏付けとなる連続モニタリングスキームが可能になる。例えば、pH、浸透圧及びタンパク質濃度についての原薬のインライン出荷試験、並びに純度、電荷不均一性、凝集体及び低分子量不純物についてのオンライン出荷試験を、製品品質特性の管理に重要であることが示された原薬製造工程の特定ポイントで実施することができる。

生産物に対して実施する出荷試験を反映することが実証されている工程内試験を、従来の出荷試験法の代替として使用することができる。オンライン又はインライン測定が利用できない分析技術を用いる品質特性（例えば、力価など）に対しては、製品出荷のために従来のオフライン試験が必要である。同様に、モニタリング及び管理のための従来の試験（例えば、微生物試験法、その他の長い処理時間を要する試験など）も必要かもしれない。

3. プロセスバリデーション

3.1. プロセスバリデーションのアプローチ

バッチ生産工程に用いられるプロセスバリデーションのアプローチは、稼働時間延長、自動化システムの統合及びCMシステム全体の物質のフローにわたる装置性能についても考慮することで、CM工程にも適用可能である。したがってバリデーションの適用範囲は、目的とする品質特性を有する製品を恒常的に生産するCMシステムの能力を証明することであることに変わりはない。

タンパク質医薬品のCMでは、製造工程の稼働性能及び製品品質の一貫性を証明するために選択されたどのアプローチでも、製品品質に影響を及ぼす可能性のある変動要因を考慮しなければならない。これには、1回のセルバンクの融解から *in vitro* 細胞齢の上限までの培養で収集されたハーベスト液から精製されたロット間の変動性及び複数回のセルバンクの融解から得たハーベスト液から精

製されたロット間の潜在的な変動性を含んでいる。変動性の評価はプロセスバリデーションの一環として又は妥当性が示されれば、代替試験により実施してもよい。

妥当性が示される場合には、プロセスバリデーションの代替アプローチ（例えば、継続的工工程確認など）を考慮してもよい。プロセスバリデーションの代替アプローチの適切性を判断する際に、リスクアセスメント、開発データの適用可能性、管理戦略及び既存の知識などの要素を考慮してもよい。

3.2. 稼働時間に関する考慮すべき事項

CM に使用されるバイオリアクターは、バッチ生産で使用されるバイオリアクターよりも著しく長い時間稼働する可能性がある。製造用細胞の *in vitro* 細胞齢の上限を設定するためのアプローチは、バイオリアクターの稼働モードに関わらず違いはない。バッチモードで稼働するバイオリアクターで以前に確立された *in vitro* 細胞齢の上限は、異なる培養条件の連続モードで稼働するバイオリアクターには適用できない可能性がある。医薬品製造に用いる際の細胞の *in vitro* 細胞齢の上限は、ICH Q5A、Q5B 及び Q5D に示されるように、医薬品製造のために提案された *in vitro* 細胞齢又はそれを超えて、パイロットプラントスケール又は商業生産スケールの条件で培養された製造用細胞のデータに基づいて設定すべきである。

稼働時間に関する考慮すべき事項は、あらゆる外来性感染性物質（例えば、ウイルス、細菌、真菌、マイコプラズマなど）に関する管理、樹脂やメンブランの寿命などの因子も含むべきである。ICH Q5A に示されたウイルス試験を実施すべきであり、また、微生物に対する適切な管理戦略を確立すべきである。

3.3. ウイルスクリアランスバリデーション

ICH Q5A に示されているウイルス安全性及びウイルススクリアランスに関する一般的な推奨事項は CM にも適用される。推奨事項が CM システムに適用できない場合には、科学的に妥当な代替手法を提案することができる。

付録 IV：原薬から製剤までの一貫した連続生産

1. 序文

付録 IV では、原薬から製剤までの一貫した CM 工程（以下、「一貫工程」）の開発及び実行のための規制上及び科学的な留意点を追加で提示して、ガイドライン本文を補足する。

また、低分子の錠剤の場合の一貫工程の例も本付録に示す。当該付録に示す例及びアプローチは全てを網羅しているわけではなく、代替アプローチも使用可能である。

2. 低分子原薬／製剤の一貫工程

2.1. 原薬及び製剤の製造工程の特性解析

原薬と製剤の工程の違いを考慮することにより一貫工程の適切な設計が可能になる。例えば、原薬及び製剤の生産の工程では異なる RTD を有していることがあり、主に投入する原料が液体か固体かにより工程内での測定頻度が異なる場合がある。これらの違いは装置、装置接続、サージライン又はサージタンクの選択、工程内での測定及び中間製品等の系外排出の場所に影響を及ぼすことが予想される。

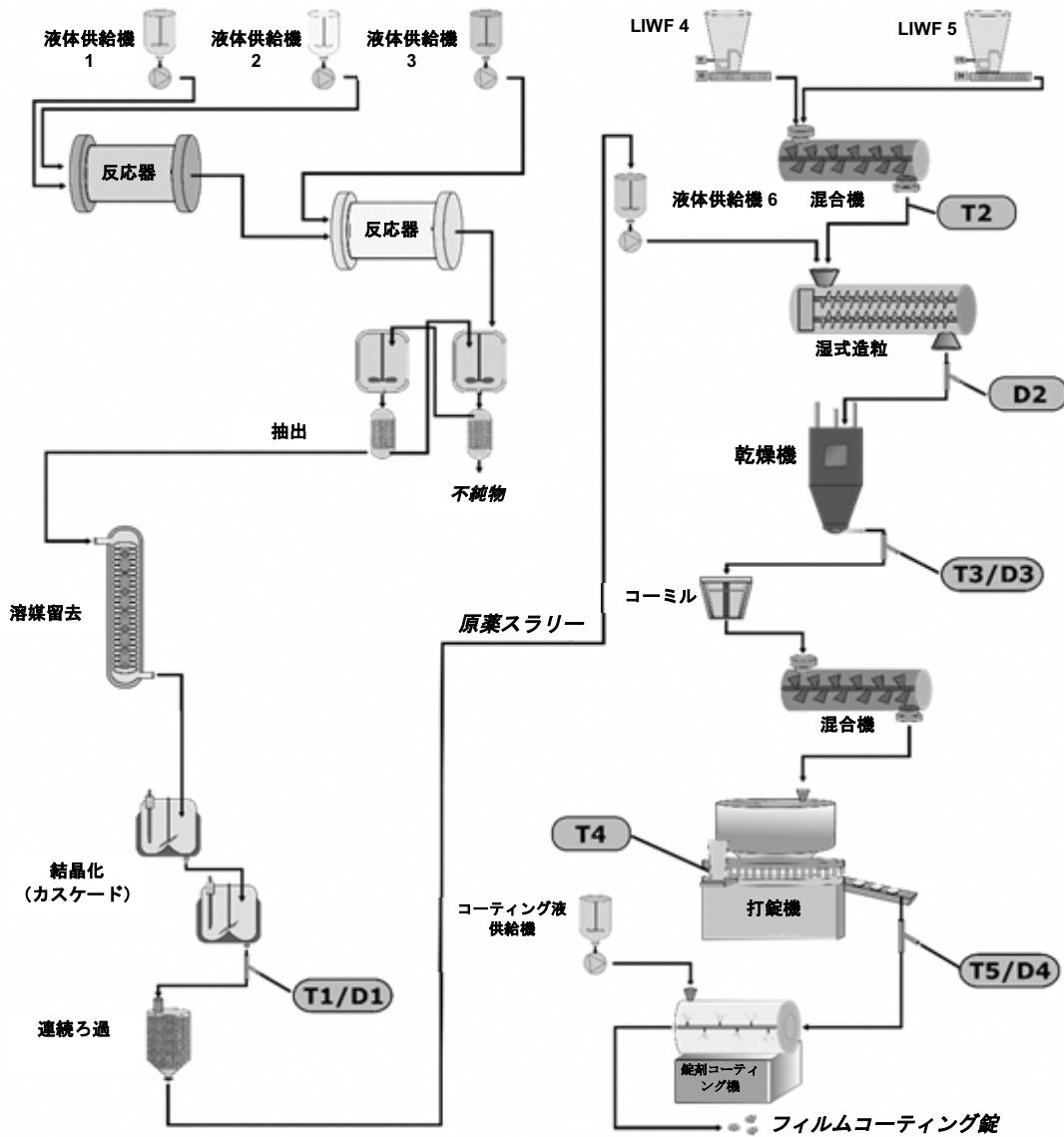
2.2. 一貫工程の例

図 4 は、規制当局に提出するフロー図を意図したものではないが、原薬と製剤の一貫工程を示す。この図の要素を以下に示す。

- 液体及び固体の原料／中間製品等の投入ポイント
- 原薬及び製剤の製造に用いる各工程ステップ
- 原薬と製剤を繋ぐ工程設計
- PAT (T1～T5 で示す) を含めた、全てのインライン／アットライン／オフライン測定用のサンプリングポイント
- 全ての系外排出ポイント (D1～D4 で示す)

この例では、高度に濃縮された結晶スラリーとして原薬を得るために、フローリアクターを用いた化学反応、連続的な結晶化及びクロスフローろ過を使用している。製剤として錠剤を得るために、混合、造粒、乾燥、粉碎、打錠及びコーティングの単位操作からなる湿式造粒工程を使用している。製剤の製造に湿式造粒工程を選択することにより、原薬と製剤の工程を連続ろ過ラインで統合できる。濃縮結晶スラリーは原薬の供給源にも造粒用液にもなる。サージライン及びサージタンクは使用していない。

例えば、異なる精製方法、サージタンク、バッチモードと連続モードの単位操作の組合せ等、他の工程スキームも一貫工程の設計で使用可能であろう。原薬の純度を担保する方法について詳細を示すべきである。



T1~T5 : PAT 及びアットラインの試験場所
 D1~D4 : 系外排出ポイント
 LIWF 4、LIWF 5 : 定量供給機

図 4 : 原薬から製剤までの一貫した CM システムの例

2.3. 工程設計、モニタリング及び管理

図 4 に示すように、モニタリングポイントで複数の工程セグメントに区切られる（すなわち、最初の実験の反応器から T1 までの工程、T1 から T2 までの工程ステップなど）。サンプリングの戦略は個々のステップ、工程セグメント又は全工程の RTD 特性解析に基づくことができる。この例では、原薬の工程セグメントの RTD から、適切なサンプリング頻度、試験方法、測定に要する時間及び測定機器の能力を考慮して、原薬の品質をリアルタイムでモニタリングするのに適した時間枠が分かる。ポイント T1/D1 は、オフライン試験のための原薬のサンプリング又は必要に応じて原薬の系外排出を行うポイントである。中間製品等の系外排出は質量流量に影響することから、RTD を考慮して下流の操作で埋め合わせをする戦略が必要となることがある。

実験計画法又は他の適切な試験により特定した許容可能な変動（軽微な外乱を含む）は、工程の管理戦略に組み込まれる。この例では、原料／中間製品の投入及び反応器の工程パラメータの範囲、並びに許容可能な外乱の大きさ及び継続時間は、結晶化ステップの精製能力の範囲内となること示されている変動に基づいており、原薬の純度及び不純物プロファイルへの影響はないと考えられる。さらに、リスクに基づく安全域を含めて閾値を設定することにより、不適合中間製品等は全て確実に系外排出される。これらの閾値を超える変動が起きた場合、物質のトレーサビリティを担保する適切な方法（例えば、RTD モデルなど）を用いた系外排出が行われることになる。

装置性能の継続的な評価は、潜在的な問題の予測及び予防に役立ち、稼働時間にわたり CM 工程が意図したとおりに稼働する能力を担保する。この場合 2 つの例が挙げられる：（1）連続ろ過中にフィルターの背圧をモニタリングしてフィルターの飽和状態（最大圧に達しているかどうか）を評価し、フィルターの破損を予防する；（2）LIWF を用いた原料／中間製品の投入の間、供給機のスクリー回転数をその最大容量に対してモニタリングし、供給機の充填レベルが低くなったら分かるようにする。装置性能のモニタリングは、特に稼働時間が長い場合は工程管理を保証するサポートとして使用できるであろう。

2.4. スタートアップ及びシャットダウン

原薬と製剤の一貫工程における個々の単位操作は、変換の種類（例えば、化学的変換か物理的変換かなど）及び装置中での滞留時間の違いにより目的とする操作条件に達する時点が異なるであろう。このような違いがある場合、スタートアップ及びシャットダウンの順序を慎重に計画することにより、廃棄物量が抑制される。

2.5. システムダイナミクス及び物質のトレーサビリティのための RTD 特性解析

RTD 特性解析についてはガイドライン本文を参照のこと。一貫工程には液体が流れる工程と固体が流れる工程があるので、種々の工程セグメントの特性を明らかにするために、フロー中の物質の物理的状態（例えば、液体、スラリー、固体など）を考慮して異なるアプローチ又はトレーサーを用いてもよい。

3. 規格及びロットデータ

3.1. 原薬の規格及び試験方法

原薬と製剤の一貫工程で原薬を単離しなくても、原薬の規格を ICH Q6A 及びその他の関連 ICH ガイドラインに準拠して設定し、その妥当性を示すべきである。原薬の規格の設定により原薬の品質が定義され、ライフサイクル活動（例えば、施設の変更など）のマネジメント、有害事象及び製品回収の調査、薬局方の各条の作成並びに標準品の設定が促される。

原薬の規格を設定すべきだが、一貫工程が適切に管理されている場合、原薬の試験は日常的には必要とされないことがある。製造工程の稼働性能の基準は、それらの基準が満たされる時、原薬が「試験した場合、規格に適合する」と考えられるように設定してもよい。製品のライフサイクルを通して原薬の品質に対する包括的なモニタリングを確実にを行うため、適切なポイントで適切なサンプリング計画を用いて、精製した原薬を試験することにより、原薬の規格への適合性を定期的及びイベントに対応して確認すべきである。定期的な検証の頻度を設定し、その妥当性を示すべきである。原薬の定期的な検証は、事前に選択したロット及び／又は事前に規定した間隔（例えば、5 ロットごと、製造頻度が低い場合は年 1 回など）に基づくことが可能である。イベントに対応した検証は、供給業者、出発物質や合成条件の変更又はリスクと考えられる他の要因により開始されるであろう。定期的試験についてのさらなる詳細については ICH Q6A を参照のこと。

適切なサンプリングポイントを工程設計に組み入れて、原薬の試験が実施できるようにすべきである（例えば、図 4 の T1 の場所など）。試験を可能にするためのサンプル調製（例えば、結晶形試験のために結晶スラリーを乾燥させるなど）は、試験方法に組み入れるべきである。サンプリングポイントは原薬の規格に規定すべきである。

原薬を単離しなくても、潜在的な不純物（例えば、類縁物質、残留溶媒、触媒など）の起源とその後の挙動、不純物クリアランスの頑健性及び原薬から製剤への不純物のキャリアオーバーについて、申請資料に記載すべきである。不純物生成及びクリアランスの管理について、全体の管理戦略に含めるべきである。

3.2. 製剤の規格及び試験方法

一貫工程では、ICH Q6A に従い妥当性が示されない限り、通常原薬の品質に関連する特性は基本的に製剤規格に含まれる。したがって、一貫工程での製剤規格には原薬の類縁物質、残留溶媒（原薬の合成に使用されるもの）、元素不純物などを適宜含めるべきである。製剤規格で設定された不純物は、原薬規格で設定された不純物と異なることがある。

試験によっては（例えば、上記のように原薬を定期的に検証する試験など）、原薬の精製ステップの後（製剤化の前）に実施する必要があるため、サンプリングポイントは製剤規格の表で適切に特定すべきである。

3.3. 原薬及び製剤の規格及び試験方法の例

図 4 に基づく一貫工程での原薬及び製剤の試験アプローチの一例を表 4 に示す。表に示した試験項目はこの例では妥当と考えられている。適切な試験項目の選択及び試験計画の際には、一貫工程それぞれの具体的な内容を考慮すべきである。

表4：一貫したCMでの試験アプローチの例

試験項目 ¹	原薬規格 定期的試験		製剤規格 ロット毎に通常行う試験	
	試験 実施	サンプリングポイント	試験 実施	サンプリングポイント
性状	N/A	N/A	✓	コーティング錠
確認試験	✓	製剤の試験結果を使用	✓	打錠機供給フレーム (T4) でのPAT
結晶形 ²	✓	サンプリングポイント T1	N/A	妥当性が示された場合は試験せず
光学活性 ³	✓	サンプリングポイント T1	N/A	妥当性が示された場合は試験せず
粒子径	✓	サンプリングポイント T1	N/A	試験せず
純度	✓	サンプリングポイント T1	N/A	試験せず
定量法	N/A	N/A	✓	素錠、サンプリングポイントはT4 (混合均一性) と T5 (錠剤重量) の組合せ
不純物 ⁴	不純物に対する規格は原薬と製剤で異なることがある			
類縁物質	✓	サンプリングポイント T1 (HPLC (アットライン)) ⁴	✓	サンプリングポイント T1 (HPLC (アットライン)) ⁴ 又は 必要に応じて、コーティング錠 (HPLC (オフライン))
残留溶媒	✓		✓	
元素不純物	✓		✓	
変異原性不純物	✓		✓	
溶出試験	N/A	N/A	✓	コーティング錠
製剤均一性	N/A	N/A	✓	素錠
水分	N/A	N/A	✓	コーティング錠
微生物限度	N/A	N/A	✓	コーティング錠

N/A：該当なし

- ¹ ICH Q6A に従い、原薬の同一性、含量、品質及び純度並びに製剤のバイオアベイラビリティを担保するために必要な試験を含む。
- ² この例では、結晶形は原薬の重要品質特性と考えられているため、定期的に試験される。製剤化処理中に結晶形の変化が起こらないことが証明されているため、製剤では結晶形は試験されない。
- ³ この例では、光学活性は原薬の重要品質特性と考えられている。
- ⁴ 原薬と製剤の両方の規格に共通し、1ポイントのみで実施する必要がある試験；同じ試験結果を原薬と製剤に使用することができる。

3.4. ロットデータ

原薬を単離しなくても、商業用原薬を反映するロットデータを得るために、製造工程の開発段階において、少量を計画的に系外排出させたものを利用すべきである。

4. 安定性の要件

4.1. 原薬の安定性

一貫工程では原薬は単離及び保存されないため、リテスト期間を設定するための原薬の安定性データは適用されない。ただし、原薬の安定性データは、自家標準物質の保存の裏付け及び製品の安定

性プロファイルの理解といった他の面で有用なことがある。保持時間を設定することで製造の中断の際に原薬の一時保存が可能になる。

4.2. 製剤の安定性

一貫工程で製造された製剤に対し、ICH 安定性ガイドライン及び本ガイドライン本文 4.5 項が適用される。

5. CTD における原薬及び製剤の情報の記載場所

原薬と製剤の情報は申請資料の CTD3.2.S 項及び 3.2.P 項にそれぞれ記載できるであろう。原薬と製剤を統合する工程ステップについては、それぞれの項でその関連性に基づいて説明できると考えられる。例えば、本付録で示した工程の例では、連続ろ過工程は原薬の濃縮に関連することから CTD3.2.S 項で説明できると考えられる。統合したフロー図は CTD3.2.S 項への参照を示した上で 3.2.P 項に示すことができる。

付録 V : 外乱の管理について

1. 序文

本付録では CM 中に生じる可能性のある一過性の外乱（以下、本付録では外乱とする）を管理するためのアプローチの例を示す。以下に示す検討ポイントは、全てを網羅しているわけではない。代替アプローチも使用可能である。

2. 背景

外乱は製品品質の変動の原因となる可能性がある。上流工程における一部の製品品質の変動は下流工程で吸収される可能性がある。変動の程度及びその後のステップで変動が吸収される可能性は、外乱の大きさ、継続時間及び頻度の影響を受ける。これらのパラメータに対して許容可能な範囲を特定し適切な判定基準を設定することで、外乱の管理に効果的な戦略の策定が可能になる。

製造販売業者は外乱の影響を理解するために様々な手法を利用できる（例えば、DOE、RTD 試験、その両方の組合せなど）。RTD モデルに基づくファンネルプロット推定は、外乱の大きさ及び継続時間が製品品質に及ぼす影響を定性的かつ定量的に理解するのに有用なツールとなりうる。図 5 に製剤 CM 工程（付録 II の例と同様なもの）での原薬供給に関するファンネルプロットを示す。ファンネルプロットは、RTD モデルの開発に用いた処方、工程条件及びシステム配置に特有なものである。ファンネルプロットから得られる情報は、外乱に対する適切な判定基準の設定の際に役立つ。例えば、以下のファンネルプロットの点線から、 $\pm 20\%$ の外乱が 90 秒未満継続しても混合時の含量が表示量（LC）である 90~110%の範囲外とはならないことが分かる。

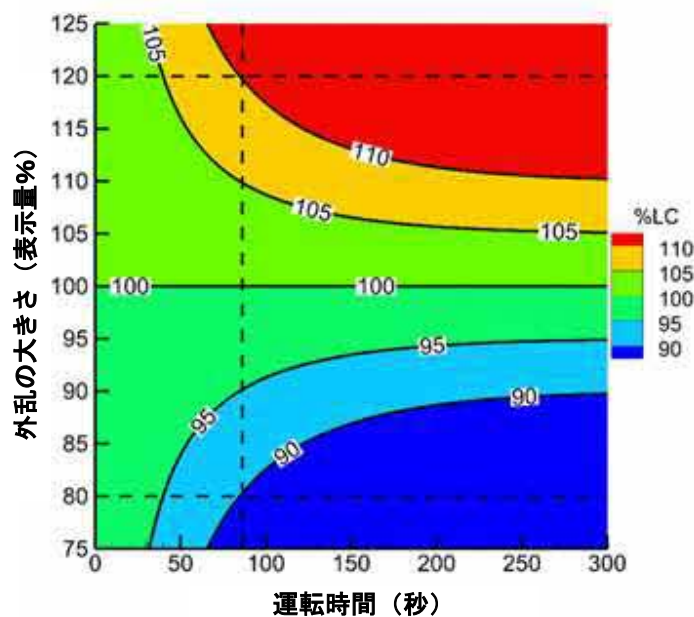


図 5 : 原薬供給に関するファンネルプロットの例

3. 外乱の管理

外乱を管理するため、製造販売業者は CM システムの具体的な内容及び外乱に由来する製品品質へのリスクを考慮し、様々なアプローチを開発してもよい。外乱の異なるリスクを考慮した 3 つの例を以下に示す。

- 例 1：外乱の大きさ及び継続時間は外乱に対する既定の判定基準を満たしており、このような外乱が発生する頻度は非常に低い。
- 例 2：外乱の大きさ又は継続時間は外乱に対する既定の判定基準を超えており、このような外乱が発生する頻度は非常に低い。
- 例 3：各外乱の大きさ及び継続時間は外乱に対する既定の判定基準を満たしているが、複数回の外乱が頻繁に認められる。

これらの例は、付録 II に記載した CM 工程と同様の工程において、モニタリング対象以外のパラメータが全て既定の判定基準を満たしているという前提で、定量供給機 (LIWF) における外乱が混合物中の薬物濃度に及ぼす影響に焦点を当てている。これらの例はファンネルプロット (図 5) での情報を用いており、説明上の目的から、LIWF における外乱の大きさ及び継続時間に対する判定基準は $\pm 20\%$ のとき 80 秒継続と仮定している。これらの例は、設定したシナリオ下での外乱の管理について留意すべき重要事項を説明するための助けとするものであり、原薬及びその他の CM 工程にも適用可能である。

3.1. 外乱の例 1

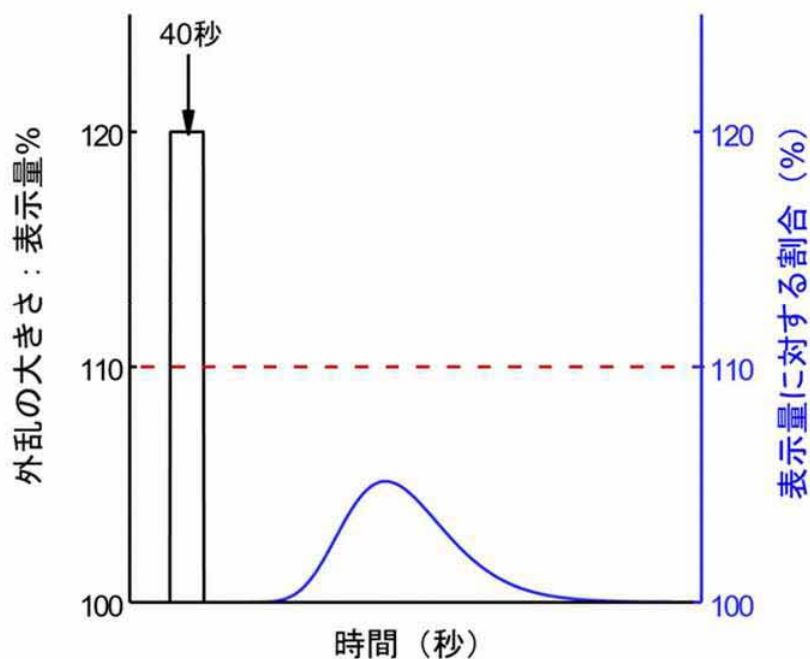


図 6： 外乱に対する判定基準内で頻度の低い外乱の例

内容：図 6 は、原薬の LIWF の供給量において、低頻度で一過性の+20%増加が 40 秒間続いた場合を示す。これは外乱に対する既定の判定基準内である。この外乱により、正常な運転条件に戻るまで混合機に供給される原薬量が増加する。ファンネルプロット（図 5）から、このような外乱の後でも、混合物の原薬濃度はバックミキシングのため、判定基準である 90～110%以内に留まることが分かる。適切な場所での原薬濃度測定（例えば、打錠機供給フレームでの NIR 測定など）といった、追加の品質チェックにより混合物は 90～110%内であると確認されることが出来る。

影響：この外乱は正常動作からの一過的逸脱に相当するが、外乱の大きさ及び製品品質はそれぞれ既定の判定基準を満たしていることから、生産物の品質は影響を受けない。

処置：製品の系外排出は実施しない。生産物の収集は継続され、工程も継続して運転させる。このような外乱は開発時に評価済みであり、製品品質に対する影響は理解されているため、調査の必要はない。

3.2. 外乱の例 2

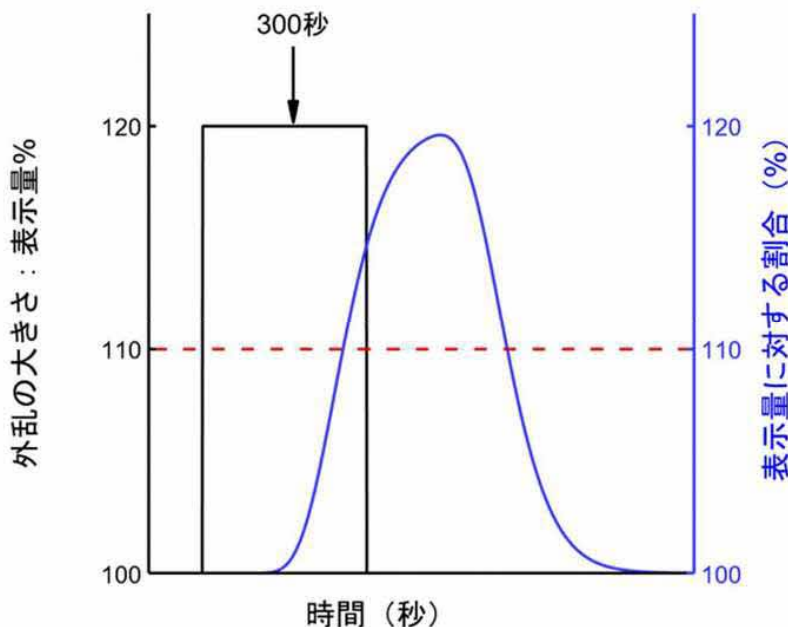


図 7： 外乱に対する判定基準外で予期せぬ外乱の例

内容：図 7 は、原薬の LIWF の供給量において、予期せぬ一過性の+20%増加が 300 秒間続いた場合を示す。これは外乱に対する既定の判定基準外である。この外乱により、正常な運転条件に戻るまで混合機に供給される原薬量が増加する。ファンネルプロット（図 5）から、このような外乱の後に、混合物中の原薬濃度は判定基準である 90～110%を超えることが分かる。適切な場所での原薬濃度測定（例えば、打錠機供給フレームでの NIR 測定など）といった、追加の品質チェックにより混合物は 110%を超えることが確認される。

影響：外乱の継続時間が既定の判定基準を超えていることから生産物の品質は悪影響を受けている。

処置：工程は運転させるが、不適合製品は事前に設定した手順に従って系外排出される。系外排出の開始及び終了時間は自動化システムで制御される。不適合製品の系外排出が完了したらシステム

は正常な製品収集モードに戻る。必要に応じて、根本原因を明らかにするため同時並行で調査を開始する。

系外排出量：系外排出される製品の量は、使用する管理戦略（製品の系外排出の具体的なトリガーを含む）及び外乱の検出ポイントから製品の系外排出が終了するポイントまでの動的特性に依存する。RTD に信頼区間を含めることで、当該ロットから全ての不適合製品が系外排出されることを保証するための安全域が得られる。サンプリング戦略並びに製品を追跡し除去する能力といった他の因子も、製品の系外排出に対する判定基準を設定する際に考慮する。

3.3. 外乱の例 3

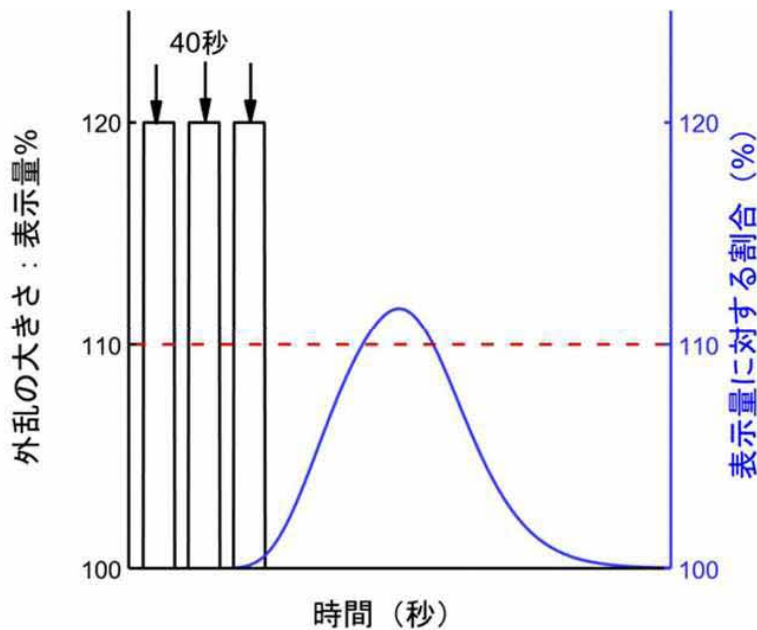


図 8： 外乱に対する判定基準内であるが、頻度の高い外乱の例

内容：図 8 は、原薬の LIWF の供給量において、一過性の+20%増加がそれぞれ 40 秒間継続して複数回頻繁に生じた場合を示す。その結果、混合機に供給される製品の量が変動している。

影響：それぞれの外乱は、外乱に対する既定の判定基準を満たしているが、短時間の間に頻繁に生じている。この例では、システムはこれら複数回の外乱を十分に緩衝することができず、製品は不適合となる。

処置：これらの外乱がシステム性能及び生産物の品質に及ぼす影響を厳密にモニタリングする（例えば、NIR 法、その他の管理戦略の要素など）。工程の運転及び生産物の収集は、管理戦略の 1 つ又はそれ以上の要素が既定の判定基準を満たさなくなるまで継続する。判定基準に適合しなくなった時に、製品は事前に設定した手順に従って系外排出される。高頻度の外乱が続くようであれば、工程を一時停止してもよい。これら高頻度の外乱については根本原因を把握するため調査を実施する。このような調査により、装置の故障及び重要品質特性に対する悪影響を回避し、製造工程の稼働性能（例えば、頑健性など）などを担保するための予防措置を取ることが可能となる。また、工程能力のアセスメント又は他の評価も必要となる場合がある。外乱の管理に役立てるため、外乱の頻度に対する判定基準を設定することも検討できるだろう。

系外排出量：系外排出される量については、本付録3.2項の記載と同じである。系外排出した製品及びロット全体の処置については調査完了時にアセスメントする。